

THÈSE
POUR L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

Marinos VAGLIANO

Né le 9 mars 1895 à Céphallonie (Grèce)

DE L'ANAPHYLAXIE SÉRIQUE
EXPÉRIMENTALE

Travail du Laboratoire du Professeur BESREDKA

Président de Thèse : H. ROGER

PARIS
LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ
13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 13

1924

360

THÈSE
POUR L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

Marinos VAGLIANO

Né le 9 mars 1895 à Céphallonie (Grèce)

DE L'ANAPHYLAXIE SÉRIQUE
EXPÉRIMENTALE

Travail du Laboratoire du Professeur BESREDKA

Président de Thèse : H. ROGER

PARIS
LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ
13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 13

1924



Le Doyen..... **M. ROGER**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	Ch. RICHT.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
	GILBERT.
Clinique médicale	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BROCA Augusté.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	ALGLAVE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie chirurgicale	BASSET.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Physiologie	BINET.
Chimie biologique	BLANCHETIÈRE.
Histologie	BRANCA.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pharmacologie et matière médicale	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Histologie	CHAMPY.
Pathologie médicale	CHIRAY.
Pathologie médicale	CLERC.
Hygiène	DEBRÉ.
Anatomie pathologique	I. de JONG.
Médecine légale	DUVOIR.
Obstétrique	ÉCALLE.
Pathologie médicale	FIESSINGER.
Pathologie médicale	FOIX.
Pathologie expérimentale.....	GARNIER.
Pathologie médicale	HARVIER.
Urologie	HEITZ-BOYER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Parasitologie	JOYEUX.
Chimie biologique	LABBÉ (Henri).
Pathologie chirurgicale	LARDENNOIS.
Obstétrique	LE LORIER.
Oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Pathologie médicale	LEMIERRE.
Obstétrique	LÉVY-SOLAL.
Pathologie mentale	LHERMITTE.
Pathologie médicale	LIAN.
Pathologie chirurgicale	MATHIEU.
Obstétrique	METZGER.
Pathologie chirurgicale	MOCQUOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Bactériologie	PHILIBERT.
Pathologie médicale	RIBIERRE.
Physiologie	RICHET Fils
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physique médicale	STROHL.
Pathologie médicale	TANON.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Obstétrique	VAUDESCAL.
Histologie	VERNE.
Pathologie médicale	VILLARET.
Ophtalmologie.	WELTER.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

	MM.
Physiologie	CAMUS.
Pathologie médicale	GOUGEROT.
Obstétrique	GUÉNIOT.
Histologie	RETTERRER.
Anatomie pathologique	ROUSSY.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE à titre permanent

	MM.
Clinique chirurgicale	AUVRAY.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique médicale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique médicale infantile	LEREBOULLET.
Clinique médicale	LÉRI.
Clinique médicale	LEPER.
Clinique chirurgicale infantile	OMBRÉDANNE.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique médicale	RATHERY.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, agrégé
Stomatologie	FREY
Education physique	N.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE :

DE MON PÈRE

DE MES FRÈRES

DE ATH. M. VAGLIANO

A MA MÈRE

A MONSIEUR N. COUPPAS

AU DOCTEUR N.-P. ROSSOLIMOS

FAMILLE SPIRO VAGLIANO

En témoignage de mon affectueuse gratitude.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ROGER

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Commandeur de la Légion d'Honneur

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

1) A Athènes

S.-G. LIVIERATO, Professeur de la Clinique Médicale

BENSIS, Professeur de la Clinique Médicale

FOTINOS, Professeur de Syphiligraphie et Dermatologie

MALANDRINOS, Professeur de Pédiatrie

LOUROS, Professeur de la Clinique obstétricale

PHOCAS, Professeur de la Clinique chirurgicale

GEROULANOS, Professeur de Pathologie Externe

CONTEAS, chef de la Clinique Médicale

2) A Paris

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. WIDAL

Professeur de Clinique à l'Hôpital Cochin

Membre de l'Académie de Médecine

et de l'Académie des Sciences

MONSIEUR LE DOCTEUR E. LESNÉ

Médecin de l'Hôpital Trousseau

C'est auprès de lui, dans son service et dans son laboratoire d'Hôpital, que nous avons particulièrement travaillé durant notre séjour en France.

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

1° *A la Faculté de Médecine d'Athènes :*

SCLAVOUNOS, Professeur d'Anatomie

NICOLAIDES, Professeur de Physiologie

MELISSINOS, Professeur d'Anatomie Pathologique

COSMETATOS, Professeur extr. d'histologie

DONTAS, Professeur extr. de Physiologie

CHRISTOMANOS, Professeur de Pathol. Expér. etc.

GEORGIADÈS, Professeur de Médecine légale

SAVAS, Professeur de Bactériologie

COMNINOS, Chef de Laboratoire de la Clinique Médicale

2° *A l'Institut Pasteur de Paris*

M. A. BESREDKA

Professeur à l'Institut Pasteur

M. E. WOLLMAN

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

3° *A la Faculté de Médecine de Paris*

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ROGER

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée

M. LÉON BINET

Professeur agrégé de physiologie à la Faculté de Médecine

PROLOGUE

Dès le début de nos études médicales nous avons eu le privilège et le bonheur de recevoir de M. S. Livierato, l'accueil le plus bienveillant ; il a bien voulu être pour nous à la fois le maître et le conseiller ; il nous a aidé de sa science et de son affection. Nous tenons à lui exprimer notre inaltérable reconnaissance.

A Paris nous avons continué notre instruction scientifique et médicale.

A l'*Institut Pasteur* : MM. A. Besredka et E. Wollman nous ont ouvert les portes de leurs laboratoires et n'ont cessé de nous guider dans nos différentes recherches ; qu'ils soient assurés de nos sentiments dévoués et amicaux.

A la *Faculté de Médecine*, nous avons eu l'honneur d'être reçu comme travailleur dans le laboratoire de Pathologie Expérimentale ; Monsieur le Professeur H. Roger, doyen de la Faculté de Médecine et M. Léon Binet ont bien voulu nous associer à leurs recherches.

Dans les *Hôpitaux*, nous avons fréquenté le service de M. F. Widal dont nous avons eu le privilège d'être l'assistant et celui de M. Lesné avec lequel nous avons longuement travaillé et expérimenté.

A tous, nous tenons à exprimer notre inaltérable gratitude. Nous n'oublierons jamais tout ce que nous leur devons, et nous sommes heureux et fiers d'avoir pu, à leurs côtés, nous imprégner de la Science Française.

INTRODUCTION

L'histoire de l'anaphylaxie s'ouvre avec les travaux de Richet et Portier. Depuis ce temps nos connaissances sur cette question ont évolué rapidement mais, loin de nous amener à une compréhension claire du phénomène de l'anaphylaxie les contributions apportées à son étude n'en ont fait que ressortir la complexité: faute d'une idée nette sur la nature de l'anaphylaxie on s'en tire le plus souvent en donnant de cet état la définition un peu simpliste « d'état contraire à l'immunité » que l'organisme devenu en quelque sorte son propre ennemi produit pour sa propre perte.

Nous avons commencé à nous intéresser plus particulièrement au problème de l'anaphylaxie à partir du moment, où il y a 4 ans, notre maître Besredka nous confia l'étude de l'épuration du sérum antidiphtérique en vue de parer aux accidents sériques.

Nous nous sommes attaché non tant à apporter une contribution personnelle à cette question, mais par l'étude impartiale et approfondie de recherches effectuées sur ce sujet à nous faire une idée aussi claire que possible de l'état actuel de la question et de la place de l'anaphylaxie en biologie.

C'est l'illustre physiologiste Charles Richet qui proposa le terme d'*anaphylaxie* pour désigner le phénomène observé par lui pour la première fois: un organisme préparé avec une dose inoffensive d'une substance déterminée devient

hypersensible pour cette même substance et, si quelques jours plus tard il reçoit à nouveau une injection de cette albumine en quantité égale ou même inférieure à la dose primitivement inoffensive, présente des accidents graves qui peuvent aller jusqu'à la mort. « L'anaphylaxie dit Richet, signifie le contraire de la protection (phylaxie) ». Il trace en même temps les grandes lignes de ce phénomène biologique. L'année suivante Arthus en utilisant une substance non toxique par elle-même, comme l'était l'actinocongestine de Richet, mais une substance inoffensive, le sérum sanguin, a constaté les mêmes phénomènes chez le lapin; en plus des phénomènes généraux il observait une réaction locale à la suite des injections répétées de sérum. Cette réaction d'anaphylaxie locale a reçu le nom de « phénomène d'Arthus ». La même année V. Pirquet et Schick font paraître un travail resté classique dans lequel ils étendent à la clinique la notion, jusque là expérimentale, de l'anaphylaxie. Mais il faut arriver en 1906 pour voir se produire presque simultanément une véritable éclosion de travaux importants sur l'anaphylaxie : Otto en Allemagne, Rosenau et Anderson, Gay et Southard en Amérique, Besredka en France consolident et complètent l'édifice dont Charles Richet avait posé la première pierre.

Besredka appelle « sensibilisation » la préparation qui détermine l'état d'anaphylaxie, « sensibilisine » le corps ou la propriété transmettant cet état à un organisme neuf et « choc anaphylactique » les accidents observés à la suite de l'injection d'épreuve. Ces recherches ouvrent la voie à d'innombrables travaux traitant de l'anaphylaxie ou des phénomènes analogues provoqués par les antigènes les

plus variés; les idées sur la nature de l'anaphylaxie passent par une phase véritablement critique, car la profusion des théories et des observations les plus contradictoires amènent la confusion dans l'esprit non seulement des personnes restées en dehors de ce mouvement mais aussi des savants qui s'occupaient spécialement de l'anaphylaxie. Cette période a été néanmoins féconde en faits nouveaux et en observations intéressantes.

Enfin, depuis 1912 un certain nombre de travaux importants ont été consacrés à la question qui nous occupe parmi lesquels nous citerons ceux de Richet et d'Arthus en France, et ceux de Dale, Richard Weil en Amérique.

En étudiant ces travaux je m'étais bien vite rendu compte de la difficulté de la tâche que je m'étais proposé. Comment s'y retrouver dans ces innombrables travaux où la contradiction est si fréquente non seulement dans les productions des différents savants mais aussi dans celles d'un même auteur?

Nous nous sommes décidé alors de limiter notre travail à l'étude de l'anaphylaxie sérique, persuadé que nous trouverons dans ce champ plus restreint le terrain le plus solide, le mieux préparé aussi pour notre essai : parmi les divers antigènes utilisés dans les recherches sur l'anaphylaxie, le sérum sanguin est, en effet, certainement le mieux et le plus complètement étudié; nous consacrerons donc ce mémoire au problème « de l'anaphylaxie sérique expérimentale ». Devant la difficulté du sujet nous espérons que nos maîtres, nos juges, nos amis voudront bien nous accorder toute leur indulgence pour la façon forcément imparfaite dont nous

avons réalisé notre but : arriver à une compréhension claire de l'anaphylaxie et de sa signification biologique.

Nous les prions surtout d'excuser la très grande imperfection de la forme, la complexité de questions traitées exigerait, pour les exposer de façon convenable, une maîtrise de la langue à laquelle je ne puis pas prétendre.

CHAPITRE PREMIER

LE SÉRUM COMME ANTIGÈNE EN ANAPHILAXIE EXPÉRIMENTALE

On nomme antigène en anaphylaxie tout corps qui produit l'état anaphylactique. Toute matière vivante, qu'elle appartienne au règne animal ou végétal, est susceptible de devenir, dans certaines conditions, agent producteur d'anaphylaxie. Cette propriété est due à la présence, dans la matière organique, d'albumine.

L'albumine est l'élément sensibilisant par excellence, c'est-à-dire qu'introduite une première fois dans l'organisme, elle y produit des modifications telles qu'il réagit vis-à-vis d'elle, comme vis-à-vis d'une substance toxique, si cette albumine par elle-même inoffensive, vient à être introduite à nouveau dans certaines conditions.

En dehors des albumines et de leurs dérivés, quelques cristalloïdes sont également agents sensibilisants et toxiques en même temps.

Les hydrates de carbone et les graisses sont dépourvus de cette propriété. En anaphylaxie comme en immunité, l'antigène produit un anticorps spécifique. En anaphylaxie, on nomme cet anticorps sensibilisine (Besredka).

Richet a découvert le phénomène de l'anaphylaxie en faisant des recherches sur les tentacules d'actinies. La toxalbumine des tentacules d'actinies a été la première substance albuminoïde étudiée au point de vue de l'anaphylaxie (1902).

En 1903, Arthus a introduit dans la technique anaphylactique l'albumine du sérum de cheval. Par la suite, d'autres savants, dans des travaux nombreux et souvent contradictoires, ont étendu le nombre des corps produisant l'anaphylaxie et les méthodes de recherche.

Nous nous occuperons ici du sérum sanguin: le sérum de cheval en particulier sera à la base de notre étude, vu son usage presque exclusif dans les recherches sur l'anaphylaxie. Après avoir étudié la nature du sérum, en général, nous tenterons de préciser ses propriétés sensibilisantes et toxiques.

Propriétés physiques du sérum sanguin en matière d'anaphylaxie

Le sérum de toutes les espèces animales, injecté par voie parentérale à des individus d'une autre espèce, produit chez ceux-ci l'état anaphylactique.

La chimie est impuissante pour le moment à préciser la différence qui existe entre les albumines sériques d'espèces animales différentes. Mais l'organisme, réactif par excellence, se montre intolérant vis-à-vis des albumines d'une autre espèce, ce qui fait penser que celles-ci n'ont pas la même constitution physico-chimique.

Nous voyons donc, qu'en matière d'anaphylaxie, comme en celle d'immunité, la loi biologique de l'espèce agit dans toute sa vigueur.

On ne peut pas sensibiliser un cobaye, par exemple, par l'injection de sérum d'un autre cobaye; il faut que le sérum injecté provienne d'une autre espèce animale. De même, il est impossible d'immuniser un cobaye avec les globules rouges d'un autre cobaye.

La partie sensibilisante et toxique du sérum. — Le sérum étant un liquide complexe, on peut se demander quel en est l'élément actif qui possède la propriété anaphylactisante? Le sérum dépourvu complètement de son albumine est-il capable de sensibiliser ou de provoquer les troubles physiologiques caractéristiques lors de la 2^e injection?

Il est facile d'extraire les albumines du sérum, soit par des procédés physiques, soit par des procédés chimiques, d'ailleurs préférables pour cette opération.

En ajoutant à froid du sulfate d'ammoniaque jusqu'à saturation complète, on obtient un liquide clair, qui ne présente pas la réaction du biuret (Gay et Adler).

D'autres moyens ont été proposés pour précipiter les albumines: 10 c³ de sérum sont mélangés avec 6 c³ d'eau distillée; on ajoute 2 cc de solution à 20 % de métaphosphate de soude et 2 cc de solution binormale d'acide chlorydrique. Le filtrat obtenu correspond à la moitié de son volume de sérum (Gri-zaut, 53); ou bien encore 5 cc de sérum sanguin sont dilués dans 50 cc d'eau distillée, on ajoute en agitant constamment goutte à goutte, 25 cc d'une solution au 1/5 d'hydrate de fer colloïdal. Un précipité se produit aussitôt. Le filtrat clair est dépourvu d'albumine. (Michælis. 54).

Les liquides ainsi obtenus donnent une réaction du biuret négative. Injectés aux cobayes ou à d'autres animaux, ils ne les sensibilisent pas. Une seconde injection faite après l'in-

tervalle nécessaire, de sérum d'origine, ne donne lieu à aucune réaction anaphylactique. De même, un cobaye ou un autre animal sensibilisé avec le sérum initial et réinoculé avec ce liquide désalbuminé après l'intervalle nécessaire, ne présente aucune réaction anaphylactique.

Il s'ensuit que le sérum privé de ses albumines perd en même temps ses propriétés sensibilisantes et toxiques; il n'est pas toxique pour l'animal déjà sensibilisé par le sérum initial.

Nous devons donc chercher l'agent actif de l'anaphylaxie parmi les albuminoïdes contenu dans le précipité obtenu par l'un des procédés ci-dessus.

L'albumine sérique se divise en deux parties biologiquement différentes: la globuline et la sérine. Le procédé de leur séparation est imparfait, surtout en raison de la nécessité d'obtenir des substances aussi pures que possible. La difficulté qu'il y a d'obtenir ces résultats explique pourquoi les auteurs sont rarement d'accord entre eux. Gay et Adler (55) précipitent l'euglobuline du sérum par le sulfate d'ammoniaque et l'éther; l'euglobuline ainsi obtenue a d'après ces auteurs, la propriété exclusive de sensibiliser le cobaye dans un délai très court (4-5 jours); elle n'aurait aucune action toxique sur l'animal sensibilisé et de plus, ne produirait pas d'antianaphylaxie.

Doerr et Russ (22), en fractionnant le sérum en sérine et globuline par la méthode de Hofmeister, ont été amenés à la conclusion que les actions toxique et sensibilisante sont dues à la globuline; l'albumine sérique (sérine) serait inactive à ce point de vue, ou bien agirait si faiblement qu'on peut mettre en cause son impureté.

En se servant de la même méthode, Kamman (56) obtient les résultats suivants: les globulines et les albumines sensibilisent également l'animal vis-à-vis de l'antigène correspondant. Dans les deux cas, la mort peut survenir à l'épreuve par le sérum complet. Cependant, d'une façon générale, les accidents sont moins graves lorsque l'animal a été sensibilisé par la globuline.

Turro et Gonzaléz (20) ont employé le procédé suivant: ils diluent 150 cc de sérum dans 2.500 cc d'eau distillée, après neutralisation par l'acide acétique ils soumettent le liquide à l'action d'un courant de CO_2 . Le précipité ainsi obtenu est lavé plusieurs fois dans l'eau distillée. Il contient les globulines à l'état de pureté; le sérum dilué, ayant servi pour cette préparation, en est privé. En injectant ces globulines, les auteurs ont provoqué le choc anaphylactique chez les animaux qui avaient été sensibilisés par ces derniers ainsi que par le sérum total.

Dale et Hartley (21) ont démontré que les pseudoglobulines, comme les albumines sériques (cheval), ont également le pouvoir de sensibiliser les animaux; ils ont observé pourtant comme les auteurs précédents, une atténuation de la propriété sensibilisante pour le sérum privé des globulines.

Quoique ces données ne soient pas concluantes et se contredisent parfois, nous pouvons d'ores et déjà envisager comme étant probablement d'une nature différente, les substances sensibilisante et toxique du sérum sanguin.

La dose nécessaire pour sensibiliser et pour provoquer le choc anaphylactique

Dose sensibilisante. Le sérum sanguin injecté en quantité infinitésimale a la propriété de sensibiliser le cobaye. Il en est de même pour tous les autres animaux. Pourtant, il y a des limites au-dessous desquelles le sérum n'agit plus. Ces limites
qui suivent les particularités individuelles de l'animal employé.

Rosenau et Anderson ont prouvé que, pour sensibiliser un cobaye, l'animal le mieux étudié au point de vue de l'anaphylaxie, un millionième de cc de sérum suffit.

D'après Besredka, la dose de millième cc dépassée, la sensibilisation n'est plus constante. Généralement, la sensibilisation du cobaye se fait avec 0,01 — 0,02 de cc; c'est la quantité *optima*; elle donne des résultats constants indépendamment de la voie choisie. Au dessus de cette dose optima, n'importe quelle quantité peut sensibiliser le cobaye.

Pour le lapin et chien, la dose optima sensibilisante est plus élevée; 1 ou 4 cc de sérum injecté au lapin donnent une sensibilisation médiocre; lorsque cette dose est répétée plusieurs fois, la sensibilisation atteint son maximum.

La dose d'antigène employée dans la sensibilisation est importante: la production de l'état anaphylactique ainsi que la durée de l'incubation en dépendent.

Cette observation avait été déjà faite dès les premiers travaux sur l'anaphylaxie. Un cobaye injecté avec 0,02 cc de sérum de cheval, présente un état anaphylactique très marqué vers le 10-12^e jour. Le même animal sensibilisé avec 5 à 10 cc, présente une anaphylaxie médiocre, et seulement après 15

jours. Un phénomène analogue peut se produire si on injecte à l'animal une deuxième dose assez élevée de sérum avant le délai de dix jours (pendant la période d'incubation).

On s'est efforcé d'expliquer ce fait. Richet pense que pour être sensibilisé l'organisme doit éliminer toute ou presque toute la quantité d'antigène introduite. Cette explication, quoique adoptée par de nombreux savants, ne s'accorde pas entièrement avec les faits; elle n'est d'ailleurs pas démontrable par l'expérience.

Nous constatons, au contraire, que, chez le lapin, l'anaphylaxie se présente avec son intensité maxima, dans des conditions ou certainement une quantité de sérum antigène reste dans l'organisme.

Nous y reviendrons plus loin, en traitant la question des rapports qui existent entre l'anaphylaxie et l'immunité.

Si une dose trop élevée empêche l'apparition de l'anaphylaxie, dans les conditions devenue classiques, il en est de même lorsqu'il s'agit de doses inférieures à la quantité *optima*. Doerr et Russ' (22) ont constaté que des doses de 0,005 0,0001 cc. de sérum de cheval produisent l'état anaphylactique chez le cobaye vers le 19-25^e jour; le même cobaye reste insensibilisable avec la dose de 0,000.001 de cc. Il y a donc *des limites* à l'activité sensibilisante du sérum; ces limites dépassées dans un sens ou dans l'autre, les résultats de la sensibilisation anaphylactique se trouvent compromis.

D'après Besredka, et presque tous les savants avec lui, la dose optinia de sérum sanguin pour produire l'état anaphylactique chez le cobaye en l'espace de 10-12 jours est de 0,01 à 0,005 cc. en une seule fois.

Quand au lapin, Arthus a constaté que l'injection de 5 cc.

dose optima de sérum sanguin pour produire l'état anaphylactique très marquée; 3-5 cc de sérum suffisent pour sensibiliser le chien en l'espace de 15 jours.

Dose toxique du sérum. — Il nous reste à examiner la dose de sérum nécessaire pour provoquer le choc anaphylactique chez l'animal déjà sensibilisé.

La définition de ce facteur, fort important, non seulement au point de vue expérimental, mais encore au point de vue pratique, se trouve compliquée pour les raisons suivantes: pour déterminer cette dose toxique, plusieurs facteurs entrent en cause, tenant les uns à l'animal de l'expérience, les autres aux conditions dans lesquelles nous nous plaçons pour établir cette dose.

On peut les résumer ainsi :

I°. — a) Différence individuelle et de race.

b) Différence d'espèce.

II°. — a) Dose sensibilisante.

b) Voie d'injection.

c) *Toxicité* du sérum.

Toutes les autres conditions étant semblables on trouve des différences de race ainsi qu'entre individus de la même espèce.

Vasconcellos (24) en faisant des expériences avec des cobayes importés a trouvé une différence très marquée entre ceux-ci et ceux de son pays.

Ainsi peuvent s'expliquer les résultats contradictoires obtenus par des savants des divers pays qui ont étudié l'anaphylaxie sérique du cobaye. Sur des cobayes préparés de la même façon, en Amérique (Rosenau et Anderson) et en France

(Besredka), éprouvés par voie intrapéritonéale, avec la même quantité d'antigène, il a été constaté une mortalité de 50 % sur les cobayes américains et de 25 % en France. Ces désaccords tiennent à la différence de race des cobayes traités.

Des faits analogues, quoique de moindre importance ont été constatés souvent dans nos laboratoires.

La différence est beaucoup plus marquée pour ce qui est de l'espèce. Les doses nécessaires pour provoquer la réaction chez le cobaye, le lapin, le chien, sensibilisés dans des conditions identiques, varient d'une espèce à l'autre.

Doerr et Russ (22) ont constaté que, si la sensibilisation est faite avec des quantités de sérum inférieures à 0,01 cc., la dose nécessaire pour provoquer le choc mortel s'élève proportionnellement. Il en est de même pour les animaux ayant reçu des doses plus fortes (1-5 cc). Le lapin, par exemple, dont la sensibilisation demande une grande quantité de sérum exige également une dose relativement forte de sérum pour présenter le choc anaphylactique.

Nous pouvons en conclure qu'il existe une relation entre la dose sensibilisante et la dose toxique d'un même antigène.

La voie d'introduction du sérum est un facteur important à considérer pour l'évaluation de la dose toxique. — Par exemple, un sérum qui tue le cobaye sensibilisé à 1/30 de cc par voie intraveineuse, est mortelle au 1/10 par voie intracérébrale; à la dose de 5 cc par voie intrapéritonéale ou intratrachéale; une dose plus forte est nécessaire si on emprunte la voie sous-cutanée.

Pour mettre en valeur et comparer les facteurs désignés et ceux que nous examinerons plus loin, un point de repère, déterminé d'une façon aussi exacte que possible, serait né-

cessaire. Pour Besredka qui, le premier, a attiré l'attention sur le fait intéressant de la toxicité du sérum en anaphylaxie, ce point de repère était la mort de l'animal survenant quelques minutes après l'injection d'épreuve, par la voie intracérébrale. Il définit cette toxicité par la quantité minima de sérum nécessaire pour provoquer rapidement la mort de l'animal, sensibilisé avec la dose optima de 0,01 c³ de sérum.

Si nous choisissons pour cette injection la voie intraveineuse, intrajugulaire ou intracarotidienne, toutes autres conditions égales, nous constatons que notre sérum tue le cobaye sensibilisé en quelques minutes à la dose de 1/30 de cc. Mais, si nous injectons des quantités plus faibles, 1/40, 1/80, 1/100, de c³, nous voyons qu'au fur et à mesure que la dose diminue, les troubles éprouvés par l'animal deviennent de moins en moins graves; à la dose de 1/80 ou 1/100 de c³, l'animal ne réagit plus.

Il y a donc une dose de sérum qui ne produit aucun trouble anaphylactique chez l'animal sensibilisé, comme il y a une dose de sérum qui ne sensibilise plus l'animal.

En comparant les doses limites sensibilisantes et toxiques, on constate que la dose toxique minima est plus grande que la dose sensibilisante.

1/30 de c³ est la dose minima mortelle ou la dose toxique de ce sérum. Mais, si au lieu de diminuer la dose toxique (minima mortelle), nous l'augmentons dans les proportions variables, l'effet toxique (choc anaphylactique), reste le même.

En cherchant à établir la dose minima mortelle pour le cobaye, Besredka a pu doser la toxicité des sérums thérapeutiques et normaux (26-27). Il a utilisé différents échantil-

lons de sérum de cheval soit thérapeutique, soit normaux, et de toutes provenances. Le résultat fut concluant: Besredka pense qu'il y a une toxicité (dose minima mortelle) propre pour chaque sérum. Cette toxicité varie selon lui entre $1/40$ et $1/80$ de cc.

Besredka pense, d'autre part, qu'en dehors des questions d'âge et de préparation, que nous allons examiner plus loin, il y a un facteur individuel qui relève de la race des chevaux et de leur alimentation; cette différence n'est d'ailleurs pas très prononcée. En se basant sur ces travaux, notre maître a insisté sur le fait que tout sérum préparé pour la thérapeutique doit, avant d'être mis en commerce, subir un examen rigoureux, non seulement au point de vue de ses propriétés thérapeutiques, mais aussi au point de vue de sa toxicité. Cette règle est appliquée dans presque tous les instituts de sérothérapie.

Tout sérum qui provoque des phénomènes anaphylactiques grave chez le cobaye sensibilisé (avec 0,01 cc de sérum de cheval) à la dose de $1/16$ à $1/20$ de cc ou moindre, doit être considéré comme toxique pour l'homme.

Tout ce que nous venons de dire concerne la toxicité du sérum vis-à-vis de l'animal sensibilisé. Mais, on sait depuis longtemps que les sérums ont une action toxique vis-à-vis des animaux neufs. Ainsi les sérums sanguins hétérologues pas toujours inoffensifs ne sont introduits dans un organisme neuf; ils peuvent produire des troubles. Le sérum le plus toxique que nous connaissions est celui d'anguille. Les nombreuses recherches faites sur ce sérum ne nous retiendront pas ici. nous n'en dirons que quelques mots que nous empruntons au travail de Mosso (58).

La toxicité de ce sérum est due à son albumine. La globuline sérique, séparée par la précipitation, n'a pas cette propriété. La dose de 0,02 cc par kilogramme de sérum d'anguille, injectée à un chien, provoque la mort de l'animal au milieu de symptômes rappelant l'anaphylaxie ou l'intoxication par la peptone. Ce sérum hémolyse les globules rouges de diverses espèces.

Mais, sans parler des sérums à toxicité exagérée, presque tous les sérums d'une espèce différente, injectés aux animaux neufs ont une action nocive à certaine dose. Carré et Vallée (60-61-62) ont constaté que le sérum de mouton tue le cobaye à la dose de 0,3 cc par voie intracérébrale; celui de bœuf, à la dose de 20 cc par voie intrapéritonéale; le premier en 5 heures, le second en 14 heures. Etant donné les propriétés bactéricides et hémolytiques du sérum normal de ces animaux, les auteurs se sont demandés si sa toxicité ne relevait pas de ces facteurs. Ils ont constaté, en effet, que les sérums en perdant leurs propriétés hémolytiques, perdaient en même temps leur toxicité.

Le temps, ainsi que le chauffage à 56° leur enlève de la toxicité, en même temps que le pouvoir hémolytique.

Battelli et Mioni (59) ont également observé que le sérum de bœuf frais a une action vasconstrictrice très marquée chez le cobaye neuf. Cette toxicité s'exerce non seulement sur les capillaires, mais aussi sur les gros vaisseaux. D'après ces auteurs, 2 ou 3 minutes après l'injection, la section de la carotide de l'animal ne donne pas une goutte de sang. Pour le sérum de cheval, ils ont trouvé la même toxicité (vasoconstrictive) mais à un degré moindre. Le chauffage à 57° fait perdre presque complètement cette toxicité au sérum de bœuf.

Les sérums frais de cheval (1.4 de c3), de bœuf, d'homme, injectés aux lapins neufs, provoquent une albuminurie assez marquée, laquelle ne se produit pas avec les sérums chauffés à 56° (Linossier et Lemoine).

Cabanès a étudié la toxicité des protéines sériques. Se servant de sulfate d'ammoniaque, il a pu, par précipitation fractionnée de sérum, isoler les albumines suivantes:

- Euglobuline
- Paraglobuline
- Parapseudoglobuline
- Globuline pure
- Albumine pure

L'expérience montre que ces substances injectées dans la veine marginale d'un lapin neuf se comportent ainsi : les euglobulines sont proportionnellement plus toxiques que les globulines et celles-ci plus que les albumines.

Par précipitation par le phosphate de chaux, le même auteur a obtenu des corps ayant les qualités et les propriétés des diastases; ces corps sont les plus toxiques de toutes les portions du sérum.

Le sérum de lapin neuf est également toxique pour un cobaye. De Kruif (63) a constaté que un c3 de sérum de lapin neuf suffit pour tuer un cobaye neuf avec des symptômes rappelant ceux de l'anaphylaxie, à la condition toutefois, que ce sérum ne soit âgé que de quelques minutes. Déjà, 20 minutes après son extraction, le sérum perd la moitié de sa toxicité.

De Kruif a constaté aussi que le régime pouvait avoir une influence nette sur la toxicité du sérum : la toxicité maxima fut obtenue avec un régime de carottes.

Vu la ressemblance des symptômes provoqués par les sé-

rum normaux avec ceux que l'on observe dans le choc anaphylactique, plusieurs auteurs ont voulu rapporter la toxicité de ces premiers à un état anaphylactique de l'animal neuf. D'après Gaparrini (64), on pourrait provoquer une sorte d'anti-anaphylaxie chez l'animal traité par la méthode Besredka. D'après Dewitzky (65), la dose de 7 à 9 cc³ de sérum de bœuf par kilo est mortelle pour le lapin. Les différentes méthodes, employées pour obtenir l'anti-anaphylaxie, n'ont pas eu d'effet. Malgré la préparation de l'animal, dès qu'il recevait une dose mortelle, l'animal succombait.

Cette « toxicité » normale peut être accrue si l'animal est préalablement préparé par une albumine quelconque: albumine d'œuf, sérum, globules rouges ou microbes. Forssman et Hiss (68) ont obtenu les mêmes résultats avec le sérum de lapin anti-mouton (globules).

Les expériences de Friedberger et Castelli (66) à ce sujet montrent que le sérum de lapin injecté avec 0,5 cc de sérum de mouton devient toxique. Cette toxicité s'élève progressivement, atteint son maximum vers le 7^e jour après l'injection et se maintient à un degré assez élevé; si on fait disparaître l'anticorps du sérum, la toxicité disparaît. D'après les auteurs, la toxicité du sérum ne suit pas sa teneur en anticorps.

La relation entre l'anticorps et la toxicité a été admise par Bankowsky et Z. Szymanowsky (67). Ils ont été amenés à cette hypothèse par le fait que le sérum normal de l'homme est toxique à la dose de 0,5 % du poids de cobaye. Au cours de la fièvre typhoïde, la toxicité du sérum s'accroît et la dose mortelle arrive au taux de 0,28 % du poids de l'animal.

Au cours de la scarlatine et de la rougeole, le sérum est encore plus toxique; il suffit de 0,13 % du poids de l'animal

pour que l'injection soit mortelle. Par contre, le sérum de fœtus, dépourvu d'anticorps qui n'apparaissent qu'après la naissance est toxique seulement à la dose de 2,5 % du poids de l'animal.

Tous ces sérums, toxiques lorsqu'ils sont injectés à des animaux neufs, produisent des symptômes analogues à ceux observés en anaphylaxie, sans qu'on puisse cependant conclure qu'il s'agit là véritablement, de l'anaphylaxie.

Il y a en effet, des différences biologiques essentielles entre l'état et les symptômes anaphylactiques et ceux constatés lors de l'injection de sérum aux animaux neufs.

Action de la chaleur sur le sérum

Dès les premières recherches sur l'anaphylaxie, Besredka (28-29), Rosenau et Anderson (23), Doerr et Russ (22) ont étudié l'action de la température sur les propriétés sensibilisantes et toxiques des sérums.

Le sérum étant un liquide très riche en albumine, on ne peut pas le chauffer à une température élevée sans que des modifications physiques profondes y apparaissent. A 75-80°, l'albumine sérique se coagule en masse et son utilisation devient impossible.

Besredka insista à juste titre sur ce que les sérums chauffés fussent le moins possible modifiés dans leur état physique. Pour éviter la coagulation du sérum à 100° et au-dessus, il procéda de la façon suivante: il dilua préalablement le sérum avec de l'eau distillée : une partie de sérum pour trois parties d'eau distillée. Il obtint une solution qui, chauffée même à 110° ne présentait pas de modifications microscopiques propres à de l'albumine chauffée.

Avec cette solution, Besredka a cherché à mettre en évidence l'action de la température sur le sérum sanguin employé à titre d'antigène en anaphylaxie.

Les sérums à l'état sec, comme on pouvait s'y attendre, conservent leurs propriétés sensibilisantes et toxiques après chauffage à température élevée. Anderson et Rosenau (32) en étudiant l'influence des températures élevées sur le sérum sec, ont constaté qu'un chauffage à 100-110° pendant 10 minutes ne diminuait ni le pouvoir sensibilisant des sérums, ni leur pouvoir toxique. Kraus et Volk (69) ont constaté que le sérum sec perdait ses propriétés à 130-134° seulement; soumis à cette température, il ne se dissout plus et doit être considéré comme dénaturé.

Le chauffage agit sur le pouvoir sensibilisant et sur le pouvoir toxique du sérum frais ou conservé depuis quelque temps pour usage thérapeutique. Nous allons nous occuper, en premier lieu, de l'influence du chauffage sur le pouvoir sensibilisant du sérum.

Pouvoir sensibilisant. — Le sérum fortement dilué (1 %), conserve son pouvoir sensibilisant, après chauffage à 100° et même à 120°.

Autrement dit, il a le pouvoir de sensibiliser un cobaye neuf dans l'espace de 10 à 12 jours, lorsqu'il est injecté en quantité convenable. Arthus, ainsi que Kraus et Volk (69), ont obtenu des résultats semblables, en sensibilisant le lapin avec du sérum chauffé à 100°. Mais ces conclusions s'appliquent aux phénomènes grossièrement observés; nous savons déjà que la dose sensibilisante peut varier entre 0,01 et 0,00001; une diminution pas trop marquée du pouvoir sensibilisant ne saurait être

mise en évidence que si l'on opère sur des doses limites, tant au point de vue du pouvoir sensibilisant que toxique.

De fait, Doerr et Russ (22) ont constaté que le sérum de bœuf ou de cheval sensibilise moins bien, après avoir été chauffé. Anderson et Rosenau (23) arrivent à la même conclusion; d'après eux, le sérum, chauffé à 100° pendant une heure, sensibilise un cobaye neuf, mais d'une façon si faible, qu'il faut injecter une grande quantité d'antigène pour produire après une période d'incubation assez longue les symptômes anaphylactiques.

On peut considérer comme établi que le chauffage à 100° exerce une influence nocive sur le pouvoir sensibilisant du sérum; mais, cette influence est minime, comme nous allons le voir, en comparaison avec l'influence du chauffage sur la toxicité des sérums:

Pouvoir toxique. — La toxicité du sérum, est d'une fragilité plus grande que son pouvoir sensibilisant. Tous les savants qui se sont occupés de cette question sont d'accord en ce qui concerne l'action de la température sur le pouvoir toxique du sérum.

Besredka (28-29-30) a fait sur cette question des études méthodiques et étendues qui ont abouti à des résultats d'une grande précision. Rien n'est plus facile que de suivre cette chute de la toxicité du sérum sous l'influence de la chaleur, si l'on prend comme point de repère les données indiquées précédemment au sujet de la dose toxique.

Les expériences montrent que les températures les plus basses (56°-60°), agissent sur le sérum au bout d'un temps assez long; les températures plus élevées (90°-100°), agissent, au contraire, rapidement, en diminuant la toxicité, dans le pre-

mier cas de 4 à 5 fois, en la faisant complètement disparaître dans le second cas.

Avec les températures de 56° ou 59°-60°, Besredka a obtenu les résultats suivants:

Sérum dont la toxicité (d.m.m.) était de 1/40 de cc pour un cobaye anaphylactisé. Après chauffage à 56°, pendant une heure, 3 jours consécutifs.

1/4 de cc. Mort.

1/10 de cc. Signes très graves.

1/20 de cc. Pas de symptômes.

Après chauffage, à 56°, pendant une heure, 5 jours consécutifs:

1/4 de cc. Mort.

1/8 de cc. Symptômes passagers.

1/16 de cc. Pas de symptômes.

Après chauffage à 56°, pendant une heure, 7 jours consécutifs:

1/4 de cc. Mort.

1/8 de cc. Symptômes passagers.

1/16 de cc. Pas de symptômes.

De cette expérience, il ressort que :

1) La toxicité du sérum, chauffé pendant 5 jours consécutifs à la température de 56-60°, diminue de 5 à 6 fois.

2) Si l'on continue le chauffage, la toxicité, après cette première baisse, se maintient au même niveau : on arrive à une sorte de stabilité de la toxicité.

Le chauffage, mis en œuvre dans cette expérience, étant complètement inoffensif pour les anticorps, constitue un moyen simple pour atténuer, dans une proportion notable, la toxicité des sérums thérapeutiques.

Il faut remarquer, de plus, que le sérum utilisé par Besredka dans cette expérience a été toxique (d.m.m.) à 1/40 de cc.

Il s'agissait donc très probablement d'un sérum dont la toxicité était déjà atténuée par le temps, puisque généralement, le sérum tout à fait frais de cheval est toxique à 1/60 de cc, en moyenne.

Conservé à la température de 37°, pendant 5 jours, le sérum ne présente pas de changements sensibles de sa toxicité.

En étudiant l'influence des températures plus élevées, nous constatons que la toxicité baisse au fur et à mesure que la température monte, sans qu'on ait besoin de faire intervenir le facteur temps.

C'est ainsi que Besredka a constaté les faits suivants : portions de sérum d'une certaine toxicité ont été chauffées, pendant 20 minutes, à des températures variables (95°, 89°, 76°, 5). Des cobayes préalablement sensibilisés, éprouvés dans la suite avec ce sérum, ont donné les résultats suivants : (par la voie intra-cérébrale).

95° — 1/4 de c³. Pas de troubles ou très légers.

89° — 1/4 de c³. Pas de troubles ou très légers.

76°, 5 — 1/4 de c³. Troubles anaphylactiques sérieux.

Sérum non chauffé, 1/4 de c³. Mort.

Le sérum, convenablement dilué avec de l'eau distillée et chauffé à 100° pendant 20 minutes, perd complètement sa toxicité. Arthus, Gay et Southard, Kraus et Volk (69) Doerr et Russ ont obtenu les mêmes résultats que Besredka quant à l'influence de la température sur la toxicité du sérum.

Il est donc certain que la propriété sensibilisante du sérum n'est pas sattaquée, au moins, d'une façon marquée, par des températures élevées, elle est thermostable.

Son pouvoir toxique, au contraire, est très entamé, dès que la température arrive à 56° , il disparaît complètement à 100° il est donc thermolabile.

Cette différence dans les labilités des propriétés sériques à la chaleur a donné lieu à des discussions sur la dualité ou l'unité de ces propriétés.

Nous ne discuterons pas la question, puisque des savants qui acceptent la dualité ne pensent pas qu'il s'agit de deux « substances » différentes, mais de deux « propriétés » différentes.

Notons ici, en passant, le fait tout à fait intéressant, établi par les expériences de Besredka, à savoir que le cobaye sensibilisé avec le blanc d'œuf cru réagit à celui-ci, mais non au blanc d'œuf chauffé à 100° . Par contre un cobaye sensibilisé avec du blanc d'œuf chauffé à 100° réagit seulement vis-à-vis de celui-ci, et pas du tout vis-à-vis au blanc d'œuf cru.

Influence des différents facteurs sur le sérum

Plusieurs savants ont essayé de diminuer ou de détruire le pouvoir toxique du sérum en faisant agir différentes substances tantôt sur le sérum, tantôt sur l'organisme sensibilisé.

L'exposé de ces expériences touchant l'animal sensibilisé est réservé à un chapitre spécial. Nous ne nous occuperons ici que des essais portant directement sur le sérum.

Digestion du sérum. — Le contact du sérum avec les ferments digestifs (pepsine, trypsine, taka-diastase, émulsine) produit une lyse de molécules complètes de l'albumine et leur décomposition en produits moins complexes: proéptone, peptone, et acides aminés. Ces produits expérimentés

par différents auteurs se sont montrés capables de provoquer l'état anaphylactique; le cobaye peut-être sensibilisé par les produits de digestion du sang, ainsi que l'a montré Livierato (1). Arthus avec la glycocolle, Zunz et Diakonoff avec la diglycine et triglycine (31-70) ont réussi à anaphylactiser le lapin, au moyen des injections répétées, l'injection d'épreuve étant faite avec les produits mêmes et non pas avec le sérum correspondant. Ces dérivés du sérum agissent donc comme des substances nouvelles, au point de vue de l'anaphylaxie.

Certaines peptones (Witte) peuvent agir comme antigènes anaphylactiques dans les mêmes conditions que les albumines (Fink, 71). Ces substances agissent, du reste, chez certains animaux neufs et produisent un syndrome voisin du choc anaphylactique.

D'après la majorité des auteurs (*Contra*, Arthus et Zunz, voir ci-dessus), les acides animés corps plus simples, ont perdu toute propriété sensibilisante ou toxique.

Congélation du sérum. — La congélation du sérum et son dégel ne sont pas suivis d'une diminution de sa toxicité. Les cobayes sensibilisés avec un tel sérum, réagissent à l'injection d'épreuve faite par le sérum normal (Rosenau et Anderson) (73).

Autres agents physiques. — Sleeswijk (72) a remarqué qu'un sérum mis en contact pendant plusieurs heures avec les globules rouges d'un cobaye, puis débarrassé par centrifugation des globules rouges, perd une grande partie de sa toxicité.

Baroni et Mikaieski (33-34) ont cherché à préciser l'action des rayons ultra-violet sur le sérum. Ils ont exposé le sérum, soit pur, soit dilué d'eau distillée, à l'action des rayons.

La toxicité disparaît complètement après 2 heures — 2 h. $\frac{1}{2}$ d'irradiation. La propriété précipitogène, au contraire, résiste à cette irradiation; il faut que celle-ci soit prolongée plus longtemps, pour que la propriété précipitogène disparaisse à son tour.

Agents chimiques. — De bonne heure, les savants ont essayé d'agir sur la propriété toxique du sérum au moyen des substances chimiques. Ces essais sont restés sans résultats. En perdant sa toxicité, le sérum perdait en même temps ses propriétés biologiques.

L'oxalate de potasse, le citrate de soude, le permanganate de potasse, l'alcool, l'acide butyrique, le sulfate de sodium, le sulfate de magnésie, la bile de bœuf, l'aldéhyde formique, l'acétate de calcium, et l'eau oxygénée ont tour à tour servi pour ces expériences.

Anderson et Rosenau ont essayé l'iode, sans résultats, d'ailleurs. Le sulfate de barium semble avoir une action atténuante sur la toxicité du sérum (Sleeswijk). Brodin et Huchet (35) ont constaté que la formaldehydesulfoxyde du sodium atténue les accidents du choc, mais ne les empêche pas chez le chien ou le cobaye sensibilisés avec le sérum correspondant.

L'acide chlorhydrique, à la proportion de 3,3 %, diminue également la toxicité du sérum.

D'après Carnot et Slavut (74) ce mélange d'acide chlorhydrique n'est nullement nuisible au pouvoir anti-toxique du sérum expérimenté (antitétanique).

Besredka (75) a essayé le Gram, la précipitation par l'eau distillée, l'extraction par l'éther, le contact pendant 2 heures avec le charbon animal; les résultats ont toujours été négatifs.

Les substances employées en sérothérapie pour assurer la stérilité du sérum (acide phénique, formaldéhyde, etc.)... n'ont aucune action sur sa toxicité.

CHAPITRE II

ANAPHYLAXIE SÉRIQUE EXPÉRIMENTALE

A) Voies de sensibilisation

Pour qu'un animal entre en état d'anaphylaxie il faut, comme nous l'avons déjà dit, introduire dans son organisme de l'albumine vis-à-vis de laquelle il devient sensible.

Différentes voies ont été employées pour introduire la substance sensibilisante: voie sous cutanée, intra-veineuse, intramusculaire, intra-péritonéale, intra-cérébrale, intra-rachidienne; on a aussi pratiqué des injections dans les conjonctives des yeux, chambre intérieure de l'œil, au niveau de la muqueuse intestinale, rectale, vaginale ou nasale.

Les voies nasales et les voies vaginales ont été utilisées pour produire l'état anaphylactique chez le cobaye. Les auteurs qui s'en sont servis, insistent sur la nécessité d'une préparation longue et répétée.

Hamm (110) Sewall et Powell (111) Anderson et Rosenau (23) et d'autres ont constaté qu'on peut sensibiliser le cobaye en introduisant le sérum sur les conjonctives ou dans la chambre antérieure de l'œil.

L'importance pratique des voies intestinale et rectale a

été longuement discutée. En effet, les résultats obtenus sont plus ou moins douteux, surtout en ce qui concerne la voie intestinale. En introduisant l'antigène dans l'estomac ou dans l'intestin grêle après laparatomie. Lesné et Dreyfus (112-113) n'ont jamais pu obtenir l'état anaphylactique.

Par contre, en introduisant l'antigène dans n'importe quel segment du gros intestin, ces auteurs ont pu avoir des résultats positifs. Ils en concluent que le manque de sensibilisation dans le premier cas est dû au chimisme gastrique ou intestinal, l'albumine ainsi introduite se décomposant au cours de la digestion, en corps simples, qui sont incapables de produire l'état anaphylactique. Rosenau et Anderson ont pu réaliser cet état chez le cobaye en lui faisant ingérer de la viande de cheval pendant plusieurs jours; mais nous ne savons pas si dans ce cas la sensibilisation se réalisait par la voie gastro-intestinale ou celle du gros intestin.

La voie intra-cérébrale utilisée par Anderson et Rosenau (23) a donné des résultats positifs. Il en est de même pour toutes les autres voies.

Pour que la sensibilisation se réalise, il est nécessaire que l'antigène se répande dans l'organisme. Les voies qui n'assurent pas cette diffusion immédiate (comme par exemple les voies sous-cutanée ou intra-péritonéale) doivent théoriquement retarder l'apparition de l'état anaphylactique.

Des expériences faites avec M. Lesné (chez l'homme) nous ont montré que des traces infinitésimales de l'albumine sérique de cheval étaient présentes dans le sang, 1 heure $\frac{1}{2}$ après l'injection sous-cutanée, de 40 à 50 m. après l'injection intramusculaire ou intra-péritonéale. Il n'en est pas de même, lorsqu'il s'agit de quantités massives; Smith (115) Morgenroth,

Lévy (116) ont constaté que, dans ce cas, la quantité maxima se trouvait dans le sang au moins 24 heures après l'injection par voie sous-cutanée. Si l'injection était pratiquée par voie intra-péritonéale 4 ou 5 heures plus tard, la quantité de sérum en circulation était au maximum ou presque.

Malgré cette différence dans le pouvoir d'absorption des diverses voies, l'état anaphylactique s'installe vers le 8^e jour environ, quelle que soit la voie d'introduction utilisée. Cela s'explique par la quantité infime (0,00001 cc.) de sérum qui suffit pour sensibiliser le cobaye et aussi par la difficulté technique de déceler des différences très faibles du pouvoir sensibilisant.

Installé vers le 8^e jour, l'état anaphylactique atteint son maximum vers le 12^e jour.

B) Voies pour l'injection déchaînante ou d'épreuve

Les choses se passent autrement lorsqu'il s'agit de la 2^e injection dite « déchaînante » ou d'épreuve. Pour que l'antigène puisse produire son effet toxique anaphylactique, il doit être mis en contact avec l'élément sensibilisé de l'organisme aussi rapidement que possible; sinon une désensibilisation se produit, comme on le verra dans un chapitre spécial. Il est donc d'importance capitale de savoir choisir une voie qui réalise la plus rapide diffusion de l'antigène dans le courant circulatoire.

La voie intra-veineuse (ou intra-artérielle) par laquelle l'antigène diffuse dans l'organisme en quelques secondes, est de toutes la meilleure. Le temps nécessaire pour la diffusion de l'antigène est négligeable ou presque nul; c'est pour cette rai-

son qu'en se servant de cette voie on obtient le choc anaphylactique avec la plus petite quantité d'antigène (dose minima mortelle).

Pour une même espèce animale, avec les mêmes procédés de sensibilisation, les doses minima, déchaînante ou mortelle, sont plus petites par voie intra-veineuse que par toute autre. Pour la même raison (rapidité de diffusion) l'exactitude et la constance des résultats obtenus sont au maximum.

On pratique l'injection déchaînante soit dans la veine saphène (chien) soit dans la veine fémorale ou jugulaire (chien lapin, cobaye) ou bien encore dans la veine marginale de l'oreille (lapin de préférence).

L'injection déchaînante dans le cœur appartient à la même catégorie; quoique pratiquée par quelques auteurs, elle présente des inconvénients techniques et peut-être fonctionnels, qui la rendent peu utilisable. En voici la technique: après avoir dénudé et isolé le vaisseau dont on fera usage, on en lie le bout périphérique puis, en se plaçant de façon à regarder dans la direction du cœur de l'animal, l'opérateur soulève légèrement le vaisseau avec le fil de la ligature et le pique avec une aiguille chargée d'une seringue de Roux contenant l'antigène. Dès que l'aiguille est dans le vaisseau, on pousse rapidement le piston de la seringue et on serre le nœud placé au commencement de l'opération, au bout central du vaisseau. Le point de la piqure se trouvant entre les deux ligatures, toute hémorragie est impossible.

Cependant, pour différentes raisons, la voie intra-veineuse n'est pas toujours la voie idéale en anaphylaxie. Son emploi présente des inconvénients qui ont été l'origine de graves erreurs.

Pour cette raison, nous nous rallions à notre maître Besredka qui conseille de contrôler, en anaphylaxie, la voie intra-vasculaire par la voie intra-cérébrale, exempte des inconvénients de la première. C'est à Besredka que nous devons cette nouvelle voie en anaphylaxie.

L'idée que le cobaye sensibilisé se trouvant en excellente cache peut-être une lésion latente du système nerveux, a conduit ce savant à injecter l'antigène directement dans le cerveau.

Cette voie occupe la première place au point de vue de la vitesse de diffusion du sérum et présente la méthode de choix, après la voie intra-vasculaire. Les difficultés opératoires sont nulles.

Après incision de la peau du crâne, au point de croisement de la ligne médiane du devant en arrière et de la ligne qui unit les deux racines des oreilles, on se trouve en présence de l'os de la voûte cranienne; avec un trépan spécial, on perce cet os sans grand danger et la voie pour l'injection est frayée. On introduit l'aiguille latéralement sous la dure-mère et on fait l'injection. On pince la peau avec des agrafes et l'opération qui ne demande que 2 minutes, est terminée. La préparation est beaucoup plus rapide que celle de la voie intra-vasculaire et n'en présente pas les inconvénients décrits plus haut toutefois elle en a d'autres.

Le plus important est que la quantité de liquide injecté ne doit pas dépasser $\frac{1}{4}$ de cc. sous peine de produire des symptômes de compression cérébrale.

La voie péritonéale est plus commode que les deux précédentes. Elle ne demande, elle non plus, aucune préparation et fait ainsi économiser du temps; mais elle présente des incon-

vénients tenant à la diffusion lente de la substance injectée. D'où une proportion importante d'expériences à résultats négatifs.

En effet, nous avons 100 % de résultats positifs lorsque les injections sont pratiquées par les voies intra-vasculaire et intra-cérébrale ; cette proportion tombe à 50 % lorsque les injections sont faites par voie intra-péritonéale. Cette voie est donc peu utilisée en matière d'anaphylaxie.

La voie sous-cutanée est complètement inutilisable. Il est à rappeler pourtant qu'avec des doses très élevées, on peut arriver à produire, même en se servant de cette voie, quelques troubles anaphylactiques chez des cobayes sensibilisés.

D'après Besredka et Lissowsky (123) la voie rachidienne présente la même sensibilité que la voie cérébrale. On pratique l'injection déchaînante chez le cobaye dans le premier espace intervertébral, juste au-dessus du sacrum. Le cobaye ainsi injecté réagit immédiatement par un choc anaphylactique, qui réapparaît après une accalmie de 1 à 5 minutes.

La voie intra-cardiaque est peu utilisable en anaphylaxie à cause des difficultés qu'elle présente. Il est en effet facile de s'engager dans une direction fautive qui pourrait causer des hémorragies péricardiques.

En résumé, *il n'y a donc que deux voies d'injection qui donnent de bons résultats en anaphylaxie : la voie intra-vasculaire (réserves faites pour les causes d'erreur inhérentes à cette voie : production de précipitine, etc.) et la voie intra-cérébrale, remarquablement facile.*

Comme voie accessoire, nous pouvons mentionner la voie intra-péritonéale.

C) Choc anaphylactique

L'introduction dans le sang d'un cobaye sensibilisé, du sérum antigène par une des voies que nous connaissons, produit un ensemble de phénomènes extérieurs et intérieurs qui caractérisent le choc anaphylactique.

Ce choc peut présenter deux aspects différents: ou bien, les symptômes se déclenchent rapidement, brusquement, entraînant la mort presque instantanée; ou bien, c'est une évolution lente, progressive, vers la mort ou le rétablissement. L'étude de ce dernier aspect du choc anaphylactique est plus intéressante que celle du premier, car nous avons le temps de suivre toutes les phases du changement fonctionnel produit par le choc dans l'organisme de l'animal.

i° *Symptômes du choc anaphylactique aigu.* —

- a) Troubles nerveux.
- b) » psychiques, sensoriels.
- c) » moteurs.
- d) » respiratoires.
- e) » de réflexes et de la sensibilité.
- f) »

A). — *Troubles nerveux.* — Aussitôt après l'injection déchaînante, l'animal présente de l'agitation. Loin d'avoir l'air fatigué d'un animal ayant subi la même opération chirurgicale, mais sans injection toxique, il présente une excitation nerveuse, fait des mouvements sans but, s'arrête, recommence à marcher. Il semble pourtant bien portant et ses mouvements quoique sans but apparent, sont réguliers et coordonnés. Rien ne laisse prévoir la crise qui s'approche. Parfois il s'arrête

dans sa marche, esquisse un mouvement des pattes, et les ramène à leur place. Il a l'air d'hésiter. Les cris qui accompagnent cet état d'excitation n'ont rien de particulier, ils rappellent ceux qu'il pousse devant sa nourriture. Des sensations périphériques douloureuses ou des troubles psychiques, voir les deux à la fois en sont probablement la cause. Ils cessent plus tard pour faire place aux phénomènes pulmonaires.

Agité par des troubles sensoriels, l'animal s'assoit sur ses cuisses et fait des mouvements avec les pattes de devant comme s'il avait envie de se gratter les narines et les oreilles, ou d'en éloigner un corps étranger. Puis, assis sur sa cuisse gauche, en s'appuyant sur les pattes de devant, il lève en l'air la patte postérieure droite et l'approche des flancs pour se gratter.

B. — Troubles psychiques sensoriels. — L'animal ayant subi une injection déchainante éprouve des troubles psychiques et sensoriels qui se manifestent extérieurement. Ces troubles s'observent dès le début du choc anaphylactique, ils doivent et sensoriels qui doivent correspondre à des troubles de la cellule nerveuse.

Le caractère de l'animal change brusquement. Un animal auparavant docile et doux, sensible aux caresses, devient après l'injection, triste, agité, préoccupé, insensible aux appels et aux caresses.

A ces troubles s'ajoutent des troubles de l'ouïe et de la vue : il regarde à droite et à gauche, gratte ses oreilles, secoue la tête, mouvements qui prouvent qu'il perçoit de fausses sensations.

Mêmes observations pour la muqueuse nasale : l'animal éternue souvent, porte ses pattes à ses narines, comme pour

en éloigner un corps étranger ou gênant. Il y a hésitation dans les mouvements, arrêt, recommencement.

Le goût est également touché. S'il ne crie pas, l'animal fait des mouvements de mastication, tantôt rapides, tantôt lents. Il grince des dents, mais à aucun moment il n'y a de tremblement des maxillaires. Tous ces phénomènes sont des signes de troubles sensoriels.

Nous ne savons pas si l'animal éprouve des troubles visuels. C'est probable si on se rapporte aux troubles éprouvés chez l'homme pendant le choc anaphylactique.

C. — Troubles moteurs. — Le premier symptôme de troubles moteurs qui apparaissent généralement plus tard que ceux décrits plus haut, est le manque d'équilibre. L'animal chancelle de droite à gauche, ses pattes fléchissent, il tombe pour ne plus se lever (lorsque le choc est mortel). Tombé sur le flanc il essaie de se relever, fait des efforts, se soulève légèrement et finalement retombe sur le flanc opposé. Cela peut se produire deux ou trois fois. Puis, apparaissent les convulsions.

Leur caractère clinique et leur intensité varient suivant l'organisme. Ce sont, tantôt des convulsions cloniques des membres postérieurs surtout, tantôt c'est le clonus du corps entier. L'animal se débat pendant quelques minutes par terre. Les spasmes cloniques consistent en flexion et extension des muscles des membres, comme si l'animal se mettait en marche. Vers la fin de la crise, ces spasmes s'atténuent sensiblement.

Pendant la période de convulsion, la tête est renversée en arrière par contraction des muscles de la nuque. Cette contraction est assez forte, il faut un certain effort pour ramener la tête à la position normale.

Les convulsions ayant cessé, l'animal présente une résolution musculaire complète. Les parois du ventre sont flasques, sans résistance au toucher. Si on soulève le corps en le saisissant par la peau, celle-ci se plisse d'une façon plus accentuée que normalement. Les membres également sont en résolution complète, sans résistance. L'animal est ou paraît être mort.

D. — Troubles respiratoires. — Les troubles respiratoires sont des troubles d'ordre bulbaire et s'observent dans le choc anaphylactique avec une constance presque absolue; c'est un signe classique. Leur importance, surtout chez certains animaux (cobayes) est grande.

Une discussion s'est ouverte il y a longtemps, pour savoir si les troubles respiratoires, observés surtout chez le cobaye, n'étaient pas la cause principale de la mort de l'animal.

Les troubles respiratoires ont été décrits dès les premiers travaux sur l'anaphylaxie. Portier et Ch. Richet caractérisent cette respiration comme « angoissée », « haletante » (1902) Arthus, (1903) a insisté sur les troubles respiratoires observés chez le lapin pendant le choc anaphylactique.

Aussitôt après l'opération, le rythme respiratoire change. On observe tout d'abord la bradypnée, entrecoupée de tachypnée; cette dernière domine quelques secondes — une minute après l'injection. Tantôt, les muscles accessoires de la respiration entrent en action — dyspnée — tantôt, la respiration devient diaphragmatique, suivant l'animal en cause. A côté de la dyspnée, on observe d'autres troubles respiratoires: la toux, classique pour le cobaye. Pendant que l'animal est en tachypnée, une apnée s'installe, suivie d'une respiration bruyante, saccadée, coqueluchoïde. En toussant, l'animal bais-

se la tête; tous ses muscles expiratoires entrent en jeu pendant cette toux qui alterne avec des périodes de respiration troublée. Celle-ci devient lente, pour reprendre ensuite progressivement son rythme normal.

Chez le lapin, Arthus décrit une polypnée et non pas une dyspnée comme chez le cobaye.

E). — *Reflexes et sensibilité.* — Le choc anaphylactique, dans sa forme sévère est accompagné d'une abolition des réflexes tendineux, surtout chez le chien (Richet) On observe avec l'abolition des réflexes une résolution musculaire. En même temps, l'animal perd sa sensibilité à la douleur : un pincement ne provoque chez lui aucune réaction. Les réflexes cornéens sont conservés, les pupilles dilatées. Des spasmes du diaphragme suivis de vomissements sont souvent constatés; ces symptômes ne sont pas constants et varient suivant l'animal et la gravité du choc. Une hypersecrétion salivaire, stomacale et pancréatique est également observée pendant le choc (chien). Il suffit de produire une fistule pancréatique pour constater un afflux de suc pancréatique au cours du choc anaphylactique. L'animal laisse écouler par la bouche une salive abondante.

Mais ce qui peut être considéré comme signe dominant du choc anaphylactique, et qui s'observe chez tous les animaux, ce sont les troubles des sphinters (anus et vessie). Vers le milieu ou la fin du choc, l'animal perd ses urines. Ce n'est pas une miction habituelle, mais bien une perte inconsciente des urines puisque, le plus souvent, l'animal est à ce moment en complète inconscience.

La perte des urines est accompagnée d'une défécation abondante, causée par une exagération du péristaltisme in-

testinal et par la paralysie du spincteanal. En effet, le péritaltisme intestinal est exagéré à un tel point qu'il n'est pas rare de pouvoir le suivre sans recourir à une opération. Une diarrhée abondante a été observée chez le chien. Cette diarrhée est souvent sanguinolente et accompagnée de tenesme.

Nous venons de décrire les symptômes extérieurs observés pendant le choc anaphylactique. Que se passe-t-il alors dans l'organisme de l'animal ?

1° Température

Pfeiffer et Mita (125, 126) ont fait des recherches systématiques présentées par les animaux sensibilisés et éprouvés par l'injection déchaînante.

Les recherches sur les cobayes ont montré que pendant la première injection de sérum (sensibilisante) aucune manifestation thermique n'existait; l'organisme reste indifférent vis-à-vis de l'albumine introduite. La température se trouve, par contre, constamment abaissée lors de la deuxième injection pratiquée après le délai nécessaire. Cette hypothermie est spécifique; elle ne se produit pas si au lieu d'introduire à la deuxième injection, le sérum antigène, nous utilisons un sérum nouveau. La réaction thermique ne s'observe pas si l'injection déchaînante est pratiquée au cours de la période d'incubation. Elle n'accompagne pas seulement l'anaphylaxie active, mais encore l'anaphylaxie passive. L'antianaphylaxie en est exempte.

Les savants ont considéré la sensibilité extrême de la température pendant le choc comme un symptôme constant et d'une grande valeur pour le diagnostic de l'anaphylaxie. Mita

(126), en poussant les choses encore plus loin, constate une relation étroite entre la chute de la température et la gravité du choc. En comparant la température de l'animal avec la durée des troubles, il fait ressortir la gravité du sac d'après la formule suivante :

$$se = \frac{ta \cdot Z}{2}$$

(se, intensité du choc ; ta, température ; Z, durée des troubles).

Quoiqu'il en soit, il est à noter que le choc anaphylactique est accompagné toujours d'une chute thermique spécifique qui est parallèle à la gravité des cas.

2° Pression artérielle

L'injection de grandes quantités de sérum dans la veine d'un animal neuf n'est pas suivie d'une chute de pression artérielle. Le choc anaphylactique chez le lapin est toujours accompagné d'une chute de pression artérielle, dont l'intensité varie suivant les cas (Arthus).

Le lapin dont la pression artérielle est à l'état normal de 102 ^{mm} de mercure, présente une baisse à 74 ^{mm} quelques secondes après l'injection déchaînante. Les 5 minutes qui suivent, la pression continue à baisser et peut arriver à 34 ^{mm} de mercure. Pendant 18 à 20 minutes ce chiffre reste stationnaire, puis la pression commence à remonter pour atteindre, une heure plus tard, 48 ^{mm} de mercure. Elle redevient normale quelques heures après.

D'une façon générale, le relèvement de la pression artérielle est en relation avec la chute de celle-ci. Plus la chute

à été profonde, plus il faut de temps pour que la pression redevienne normale. Cette chute varie suivant les cas; elle dépend surtout du degré de sensibilité de l'organisme et de la quantité de sérum introduit à l'injection d'épreuve. Si le choc est mortel, la chute de la pression est très rapide de telle façon que 2 ou 3 minutes après l'injection, elle se trouve à peine au-dessus du 0. La chute de la pression a été observée chez tous les animaux; c'est donc un symptôme constant.

Plusieurs savants ont cherché à expliquer cette chute de pression artérielle. Richet et d'autres auteurs pensent que cette chute est due à l'accumulation d'une grande partie du sang dans l'intestin et dans les viscères en général, d'où une diminution considérable du sang dans la circulation. Weil (127) ayant constaté une accumulation du sang dans le foie, croit y voir la cause principale de cette diminution de la pression artérielle. Limmons (128) a observé un brusque relèvement de la pression en injectant de l'adrenaline ou de la nicotine, pendant le choc. Il y a donc probablement une vaso dilatation, due à la paralysie des vasoconstricteurs (sympathiques) comme cause primordiale de la chute de la pression artérielle.

3 Coagulabilité du sang

Le sang tiré à des intervalles variables d'une artère carotide ou fémorale de l'animal (chien par exemple) ayant subi la deuxième injection d'épreuve, présente un retard dans sa coagulation; cette dernière ne se produit qu'au bout de deux ou trois heures après l'injection (procédé d'Achard et Léon Binet 195). En plus, cette hypocoagulabilité est graduelle pen-

dant le choc anaphylactique; arrivée à son point maximum elle descend pour revenir une ou deux heures après, à son état normal. Si le choc est très accentué, la coagulabilité du sang peut disparaître complètement. Le sang tiré d'un animal ayant subi un choc très aigu présente l'aspect liquide 24 ou 48 heures après si on prend soin de le secouer, les globules rouges se trouvant au fond du récipient. Quelquefois le sang se met en fins grumeaux de fibrines présentant ainsi une coagulabilité imparfaite.

Mais si à ce sang, incoagulable, on ajoute du sulfate de chaux, de l'acide chlorhydrique ou tout simplement de l'eau distillée, la coagulation se fait très rapidement.

Tous les degrés de l'incoagulabilité du sang ont été observés pendant le choc anaphylactique. Arthus n'a pas constaté de relation entre le degré de hypocoagulabilité du sang et l'hypotension artérielle. Weiss et Isuru (129) observent la même baisse de coagulabilité du sang qu'ils mettent en relation directe avec l'intensité du choc anaphylactique.

Cette hypocoagulabilité du sang pendant le choc ne semble pas être due à une action directe du sérum antigène sur le sang de l'animal. Une expérience grossière : si quelques minutes avant l'injection déchainante, on recueille un peu de sang de l'animal sensibilisé dans les récipients différents, en le modifiant physiquement aussi peu que possible, et si l'on y ajoute des quantités variables de sérum antigène, la coagulabilité du sang contenu dans ces récipients ne diffère en rien sang des témoins (sans sérum antigène).

Léon Binet (196) constate une hypocoagulabilité très marquée du sang chez l'homme après une injection de sérum thé-

rapeutique. Cette diminution de la coagulabilité est accompagnée d'une chute de la pression artérielle.

Peper et Krumbhaar (130) ont fait des recherches sur la nature du facteur qui empêche la coagulabilité; ils ont conclu à une augmentation de l'antithrombine qui agit comme facteur anticoagulant. En même temps, ces auteurs ont observé une décroissance de thromboplastine (cytozyme).

Lée et Vincent (131) se rallient aux auteurs précédents en rapportant le ralentissement de la coagulation à l'absence de thromboplastine. Ils constatent que la coagulabilité du sang peut être restaurée par l'addition de plaquettes normales ou de cytozyme (jus de muscle par exemple).

Bulger (132) constate que l'antithrombine, quoique augmentée, n'est pas la cause unique de l'hypocoagulabilité.

Du reste, la perturbation de toutes les fonctions de l'organisme au cours du choc anaphylactique est si grande, qu'il nous paraît peu indiqué de chercher la cause physiologique de l'hypocoagulabilité du sang dans tel ou tel autre tissu.

4° Globules rouges, blancs et plaquettes

Les auteurs s'accordent en ce que les éléments figurés du sang subissent pendant le choc anaphylactique des troubles de qualité et de quantité. Richet, Brodin, et Saint-Girons (133) insistent sur le fait que chez le chien, le nombre des hématies subit une augmentation progressive jusqu'à l'achèvement des accidents anaphylactiques.

Cette hyperglobulie est constituée par une augmentation considérable des hématies nucléées; $1/4$ d'heure après l'injec-

tion d'épreuve on peut trouver jusqu'à 3.000 hématies nucléées par ^{mm} cube. Les mêmes constatations ont été faites par Zunz et (132). Arthus signale une hypoglobulie progressive allant jusqu'à l'anémie profonde chez les lapins sensibilisés qui reçoivent du sérum dans la veine. Neuf jours plus tard, le chiffre de globules rouges tombe à la moitié du chiffre normal.

Il n'y a pas que des globules rouges qui subissent l'augmentation précoce et la diminution tardive de leur nombre; les leucocytes à leur tour, sont extrêmement modifiés pendant le choc anaphylactique.

Biedl et Krauss (37) ont trouvé chez le chien anaphylactisé avec du sérum de cheval une diminution du nombre des leucocytes quelques secondes après l'injection déchaînante; 30 secondes à une minute après, celui-ci tombe à 6, 8, 10 fois au-dessous du taux normal. Weiss et Esann ont obtenu les mêmes résultats avec le cobaye. De 6.400, le nombre des leucocytes peut descendre à 1.600 en l'espace de 2 minutes. Cette hypoleucocytose n'est pas sans effet sur leur nature; les polynucléaires sont presque complètement disparus et remplacés par une mononucléose presque absolue. Myrtelle et Canavan (134) a trouvé des inclusions de Kurloff (135) dans les mononucléaires de ces animaux, colorés en violet avec le bleu éosinate de méthylène. Les éosinophiles, d'après le même auteur, sont d'abord diminués, puis augmentés. Weinberg et Seguin (136) croient que cette éosinophilie mise en avant par différents auteurs, n'est nullement démonstrative, même dans les cas où elle existe.

La durée de la perturbation cellulaire est proportionnée à la gravité du choc (de 1 à 2 heures) puis revient à son taux

normal. En continuant l'examen on constate que cette augmentation ne s'arrête pas au niveau normal, mais continue à augmenter pendant quelques heures qui suivent de la façon qu'une nouvelle phase d'hyperleucocytose s'installe en faveur des polynucléaires, qui atteint son maximum de 8 à 12 heures après; puis descend au niveau normal avec une vitesse qui dépend de l'état de l'organisme, de la sensibilité et du sérum employé.

La résistance des globules blancs subit des altérations proportionnées à la gravité du choc.

On observe généralement au cours du choc anaphylactique une fragilité excessive des leucocytes, qui redevient normale vers le milieu du choc (Mauriac et Moreau, 137).

Manoukine (138) a constaté d'autre part que les propriétés antileucocytolitiques apparaissent vers le deuxième jour après la sensibilisation de l'animal.

Les plaquettes sanguines subissent une diminution, constante pendant le choc et c'est à cette diminution que Lée et Vincent (131) attribuent la non rétraction du caillot du sang recueilli dans ces conditions.

5^e Rôle de la proteolyse

D'après Abdérhalden, l'introduction parentérale d'une albumine quelconque est suivie de l'apparition dans le sang de ferments spécifiques pour cette albumine.

Le pouvoir antitryptique du sérum augmenterait pendant le choc anaphylactique d'après Rusznyak (179); ce fait a été nié par Pfeiffer (180) Kurt Meyer (181) et d'autres; d'après tous ces auteurs, il y aurait au contraire diminution du pouvoir antitryptique.

Rusznayak (183) confirme ces premières données et attribue la discordance des résultats au fait que le pouvoir antitryptique est variable avec la saison (plus grand en hiver qu'en été).

Le pouvoir antitryptique, d'après Launay et Falque (184), ne varie pas sensiblement pendant le choc anaphylactique. Ando (185) n'a pu, lui non plus, constater de changement de ce pouvoir dans le sang; par contre, le pouvoir antitryptique des urines subissait une augmentation notable.

Pfeiffer a obtenu des résultats analogues.

Zunz et György (187-188-189) ont dosé l'azote aminé par le procédé de Van Slyke; d'après eux, le sérum présenterait un pouvoir protéoclastique spécifique pour l'albumine employée, pendant 12 à 20 jours après la première injection. Ce pouvoir protéoclastique disparaît presque complètement pendant le choc anaphylactique, si l'animal survit il repaîrait, pour atteindre 9 à 10 jours plus tard, un taux supérieur à celui qui existait auparavant.

Examinant l'élimination de l'azote, depuis le 10^e jusqu'au 20^e jour, Abelous et Bardier (190) ainsi que Soula (191-192-193) ont constaté que cette élimination était très marquée pendant cette période. Ils attribuent cette excrétion anormale à l'intensité de processus protéolytique au niveau des centres nerveux, qui eux aussi, subiraient une augmentation notable pendant cette période.

Auer et Van Slyke (194) ont cherché à déceler, mais sans résultats, les produits de protéolyse dans les tissus (poumons, etc...) des cobayes morts pendant le choc anaphylactique.

Il y a donc une contradiction complète quant au rôle de la protéolyse dans l'anaphylaxie; ce qui est dû, probablement,

aux méthodes employées par les différents expérimentateurs.

Récemment, Wollman et ses collaborateurs (197) ont repris l'étude de la question des ferments protéolytiques chez les animaux préparés par des injections d'albumine. Ils se sont servis de la méthode au *B. coli* proposé par Wollman (198) pour déceler la protéolyse, méthode qui s'était montrée beaucoup plus sensible et plus régulière que la méthode de dialyse de Abdérhalden, couramment employée pour de telles recherches (199).

Etant donnée la sensibilité de la méthode employée, nous pouvons nous rallier aux conclusions de cet auteur ; à savoir : 1° on ne décèle pas chez l'animal préparé par une ou plusieurs injections d'une albumine donnée, des ferments protéolytiques *spéciaux*, spécifiques pour cette albumine.

2° On peut constater quelquefois, à la suite de telles injections, une certaine augmentation, non spécifique, du pouvoir protéolytique du sérum.

6° Alexine

C'est surtout depuis les travaux de Friedberger que l'attention a été attirée sur le rôle de l'alexine dans le choc anaphylactique. Presque toutes les recherches faites sur cette question ont montré qu'il y a une diminution plus ou moins forte de l'alexine, pendant le choc anaphylactique.

Armand-Dellile (139) puis Thomsen (140) ont observé que la disparition de l'alexine était beaucoup plus constante et plus accentuée dans l'anaphylaxie passive que dans l'anaphylaxie active. D'après Nadejde (176) la teneur du sérum en alexine diminue considérablement pendant le choc anaphylac-

tique alors que son pouvoir opsonique reste normal. Bessemans (142) a cherché si la disparition de l'alexine pendant le choc anaphylactique était liée à celle du chaînon terminal ou du chaînon intermédiaire. On savait en effet, que lors de l'absorption d'alexine par le complexe antigène anticorps, il y a fixation intégrale du chaînon moyen et fixation partielle du chaînon terminal. Or, les expériences de Bessemans montrent qu'au cours du choc anaphylactique, c'est surtout le chaînon moyen qui disparaît; c'est donc à la suite de la production du complexe anticorps-antigène que l'alexine du sang disparaît pendant le choc anaphylactique.

Friedberger et Cedeberg (141) ayant constaté que les agents qui empêchent la disparition de l'alexine diminuent également l'intensité du choc anaphylactique, concluent que l'alexine joue un rôle au cours de celui-ci, tandis que Busson et Takahashi (177) ne voient dans la chute de l'alexine qu'un phénomène secondaire.

7° Variation du Ph. du Sérum pendant le Choc anaphylactique

Il nous a semblé intéressant de rechercher les variations du Ph. du sérum des animaux, pendant le choc anaphylactique. Nous savons que ce dernier correspond à une perturbation profonde des humeurs. On pouvait, à priori, penser que les variations du Ph. seraient plus ou moins grandes selon l'intensité du choc. Aussi, nous avons opéré, d'une part, sur une première série de chiens présentant un choc anaphylactique léger, et sur d'autres chiens présentant un choc anaphylactique très grave ou même mortel.

Nous nous sommes servi, pour déterminer le Ph. de la méthode électrométrique :

Dans la première série d'expériences, d'accord avec Germain, les modifications du Ph. étaient insensibles, par exemple de 7,34 avant le choc à 7,42 cinq minutes après et 7,38 vingt minutes après.

Les variations observées ont toujours été bien faibles. Par conséquent, les expériences de Mlle Mendelef (143, 144, 145, 146) doivent être considérées comme entachées d'erreur, probablement par défaut de technique.

Dans la deuxième série de nos expériences, le résultat s'est montré plus intéressant. Dans le choc grave, le Ph. baissait très sensiblement, mais jamais au-dessous de 7,02, chiffre au-dessous duquel la vie est compromise.

Dans les cas mortels, ce chiffre baissait continuellement jusqu'à la mort de l'animal. Ainsi, dans une expérience le Ph. était de 7,02 avant le choc anaphylactique, 5 minutes après de 6,98, et un quart d'heure après l'injection déchaînante de 6,53; cinq minutes plus tard, l'animal était mort.

Ces constatations prouvent que la concentration en ions H varie d'une façon insignifiante dans les cas légers, sensiblement dans les cas graves mais dépassant jamais une unité dans les cas mortels.

8° Teneur en Ca du Sérum au cours du Choc anaphylactique (1)

Par le procédé de Kramer modifié, nous avons étudié la

(1) Travail fait au Laboratoire de pathologie expérimentale.

teneur du sérum en Ca pendant le choc anaphylactique. L'hypocoagulabilité sanguine pendant le choc constituait une grave cause d'erreur, car le sérum dans lequel le dosage de Ca devait être effectué contenait du fibrinogène non transformé en fibrine et d'autres produits figurés, dont la teneur en Ca venait s'ajouter à celle du sérum sanguin proprement dit. Pour tourner cette difficulté, nous nous sommes d'abord adressés à des sérums d'animaux en choc anaphylactique léger où l'hypocoagulabilité est passagère et nous avons pratiqué ainsi le dosage de Ca du sérum après la coagulation complète.

Dans les cas graves, où le sang était complètement incoagulable, l'addition d'eau distillée au plasma effectuait la transformation de fibrinogène en fibrine, qui était ainsi éliminée.

Voici les résultats obtenus :

Chien de 14 k. 400 gr., sensibilisé 30 jours auparavant
avec 2 cc. de sérum de lapin.

Dose déchaînante : 10 cc. de même sérum, introduite par la veine saphène.

Choc d'intensité moyenne.

Avant le choc : 118 mm

22 minutes après : 135 mm

42 130 mm

Chien de 16 k. 200 gr., sensibilisé avec 5 cc. de sérum de lapin, par voie intra-péritonéale;

45 jours après, injection dans la veine saphène de 10 cc. de même sérum.

Choc d'intensité légère. Avant l'injection : 108 ^{mm}

5 minutes après :	108 ^{mm}
30 » »	128 ^{mm}
60 » »	108 ^{mm}
120 » »	107 ^{mm}

Chien de 10 k. 300 gr., sensibilisé avec 2 cc. de sérum de lapin.

60 jours après, injection de 10 cc. de même sérum (veine saphène). Choc mortel.

Avant le choc	115 ^{mm}
5 minutes après	130 ^{mm}
20 minutes après	142 ^{mm}

5 minutes après, l'animal meurt.

Le choc déclanche donc une hypercalcémie marquée chez le chien.

Cette hypercalcémie n'est pas spécifique pour le choc anaphylactique du chien; le choc peptonique nous a donné les mêmes résultats.

D) Choc anaphylactique suraigu

Les symptômes décrits plus haut sont ceux du choc d'intensité moyenne, dont le développement est progressif.

Mais il y a des cas dont l'évolution est si rapide, qu'à peine l'aiguille retirée du vaisseau, l'animal est foudroyé par le choc et meurt une ou deux minutes plus tard. L'organisme n'ayant pas le temps de réagir se trouve comme sidéré en bloc : c'est le choc anaphylactique suraigu.

Les signes classiques que nous avons décrits n'ont pas le temps d'apparaître ou bien leur apparition est à peine ébauchée.

L'animal ainsi intoxiqué présente une période très courte de surexcitation, il se débat, s'agite, pousse des cris pendant l'injection. La respiration devient angoissée, entrecoupée. 20 ou 30 secondes après la fin de l'injection, la résolution musculaire est complète, l'animal ne réagit plus; quelques inspirations profondes, très espacées, la gueule largement ouverte, une défécation et une perte des urines et l'animal est mort. Le tout ne dure que quelques secondes et si on examine la pression artérielle, on constate qu'elle descend au 0 très rapidement. L'incoagulabilité du sang est de règle.

Comment pouvons-nous provoquer le choc anaphylactique suraigu? Il n'y a pas de règle pour la préparation des animaux; c'est en quelque sorte un choc accidentel. En dehors du degré de sensibilité de l'animal, nous pouvons invoquer la rapidité de l'injection de l'antigène (injection d'épreuve) et, à un certain degré, la dose toxique.

E) Anaphylaxie locale

L'anaphylaxie locale — ainsi nommée à cause de l'exclusivité des phénomènes locaux — est une réaction organique limitée, apparaissant après une préparation spéciale de l'animal (lapin de préférence) par des antigènes albuminoïdes, le sérum, spécialement.

La symptomatologie de l'anaphylaxie locale a été décrite pour la première fois par Arthus chez le lapin; d'où le nom aujourd'hui classique de « phénomène d'Arthus ». Il semble que le lapin soit un animal de choix pour la production de l'anaphylaxie locale. En voici le mode de préparation :

Au lieu d'injecter une certaine quantité de sérum en une

seule fois et par voie sous-cutanée ou autre, pour sensibiliser l'animal, l'anaphylaxie locale exige plusieurs injections à intervalles déterminés. On pratique donc les injections répétées de sérum en quantités variables de 1 à 5 cc. par voie sous-cutanée ou autre à intervalles de 4 à 5 jours.

Les symptômes classiques du choc ne se produisent pas pendant cette préparation, au moins apparemment, pour la raison que les injections (au nombre de trois ou quatre) se font par la voie sous-cutanée et que la quantité d'antigène ainsi introduite n'est pas suffisante pour provoquer le syndrome du choc anaphylactique.

Après la 4^e injection (quelquefois la 3^e ou la 5^e), l'animal est préparé. Si l'injection suivante est pratiquée par la voie sous-cutanée (sans égards à la voie utilisée pour les injections précédentes) et dans n'importe quelle partie du corps de l'animal, nous assistons à une série de phénomènes locaux que voici : à la place de l'injection nous constatons, les heures qui suivent, une tuméfaction palpable, molle, diffuse, sans douleur au moins perceptible. Il semble que le liquide injecté n'ait pas été absorbé et que cette petite masse molle que l'on sent sous la main soit due à un liquide diffusé dans le tissu lâche sous-cutané.

En examinant le même endroit, 24 heures après, on constate que la tuméfaction a gagné du terrain, qu'elle est moins dépressible, plus compacte. L'animal ne réagit pas à cet examen; il continue à être insensible.

Le lendemain, l'examen montre les mêmes lésions mais aggravées. Si on palpe la tuméfaction, on la sent devenue 3 ou 4 fois plus grande, beaucoup plus dure, moins dépressible. On a la sensation d'un corps étranger, demi-dur qui se

trouve dans le tissu sous-cutané, adhérent cette fois à la peau, d'un côté, aux couches profondes de l'autre. Cette fois, l'animal n'est pas insensible; il s'agite, il veut se sauver, il souffre.

Après un ou deux jours d'état stationnaire, la tuméfaction diminue, devient moins dure et moins sensible et disparaît complètement en deux ou trois jours, suivant la gravité des cas : ou bien la lésion marche vers la nécrose dont l'évolution est la suivante: la résorption ne se produit pas; au contraire, la masse œdémateuse augmente et prend souvent une forme allongée ou étoilée.

Elle peut s'étendre très loin du lieu de l'injection, arriver jusqu'à la région de l'aisselle; cette extension est suivie d'induration de la peau, la marche de l'animal en devient pénible, la consistance de la masse devient de plus en plus dure, ses connexions avec la peau deviennent plus étroites. En essayant de pincer la peau au-dessus de la masse, on n'arrive pas à la plisser. La sensibilité est accrue.

Les jours suivants, cette tuméfaction commence à s'amollir vers le centre. La peau au contraire est dure comme du bois; elle forme une plaque comparable à un morceau de carton de dimensions variables, sa périphérie est irrégulière. Les poils, à cet endroit, commencent à tomber, un fond noirâtre apparaît : l'escarre s'est constitué. La plaque de la peau commence à se délimiter en se séparant de la peau saine par des bords nets et tranchants. Si on enlève l'escarre à ce moment, on trouve en dessous une masse purulente blanchâtre, inodore, d'un aspect crémeux et qui ne s'écoule pas en dehors. La plaque de l'escarre est brunâtre et exhale une légère odeur fade spéciale. Son épaisseur est de 0,2 à 0,5^{mm} et même davantage. Cette escarre évo-

lué normalement vers une véritable gangrène infectieuse. Le pus s'élimine, une odeur forte de putréfaction se dégage.

Si l'animal résiste à cette infection secondaire, ce qui est relativement rare, les bourgeons charnus du fond de l'ulcération combleront peu à peu la plaie qui se cicatrisera.

Si l'étendue de la tuméfaction est grande, on peut observer une 2^e et une 3^e escarre à d'autres endroits tuméfiés.

Si l'on vient à raser la peau de l'animal à l'endroit de l'injection, on observe quelques heures après une coloration rougeâtre qui s'accroît et brunit d'un jour à l'autre pour devenir noirâtre dans le cas où l'escarre évolue vers la gangrène, ou bien elle pâlit au fur et à mesure de l'absorption de la masse, pour laisser la place à une peau absolument saine.

C'est là le phénomène d'Arthus, son évolution et ses caractères cliniques chez le lapin.

Il faut signaler que si la tuméfaction chez le lapin se présente après la troisième ou même la deuxième injection, il faut au moins 3, quelquefois 4 et 5 injections pour produire la gangrène.

Les phénomènes locaux observés lors de l'injection du sérum, ne sont pas spécifiques pour le tissu sous-cutané, mais peuvent être observés aussi dans le tissu musculaire. Pourtant, on n'arrive pas à produire la phase ultime de gangrène sous la peau de l'oreille (Arthus).

En dehors du phénomène d'Arthus, on observe chez les animaux ainsi préparés un amaigrissement rapide et progressif. Cet amaigrissement qui est considérable puisque l'animal perd la moitié de son poids, commence dès la deuxième injection. A lui seul, il peut causer la mort de l'animal : son aspect est saisissant : le squelette de l'animal se des-

sine sous la peau. La peau perd sa souplesse. L'animal est sans force, marche péniblement, ne se défend plus; il est abattu, les oreilles pendent, l'œil est vide, terne. Il meurt dant cet état très rapidement.

Cette cachexie qui commence presque dès le début de la préparation ne semble pas due à une inanition, puisque l'animal est nourri normalement.

Il s'agit donc d'une action directe et intime du sérum, d'une réaction organique produite par les injections répétées du sérum, ce qui prouve que le sérum qui paraît inoffensif ce qui prouve que le sérum qui paraît inoffensif à la première injection, devient toxique, injecté plusieurs fois.

CHAPITRE III

LES ESPÈCES ANIMALES DEVANT L'ANAPHYLAXIE SÉRIQUE

L'immunité est répandue dans le règne animal comme dans le règne végétal. Tout être doué de ce que nous appelons la « vie » réagit contre les influences des corps étrangers nuisibles à son fonctionnement. C'est la première étape de l'immunité. Les cellules de défense produisent des substances spécifiques, des anticorps, destinés à lutter contre les corps étrangers. C'est l'immunité proprement dite.

Cet acte ne se présente pas d'une façon uniforme pour tous les êtres, tous les corps n'ayant pas la même nocivité les uns pour les autres. Selon l'organisme où elle s'installe, l'immunité présente des caractères différents.

Nous devons supposer que dans les conditions générales de la vie de chaque organisme, de ses besoins et exigences, les cellules acquièrent une fonction spéciale: celle de la défense de l'ensemble dont elles font partie. Cette défense n'agit pas toujours contre des agents extérieurs nuisibles: des corps étrangers indifférents et parfois même utiles produisent la même réaction de défense.

Notre organisme est *xenophobe* par excellence. Il possède

ainsi une propriété générale qui tend à le préserver de l'envahissement par d'autres organismes, ou leurs produits et qu'on a appelé *immunité*. Plus tard, en observant les faits en apparence si différents qui nous occupent et qui conduisent souvent à la mort de l'organisme on a supposé qu'il s'agissait d'un phénomène biologique différent: on l'a nommé « anaphylaxie ».

Il est probable que seule la chimie biologique sera en mesure de nous donner la clé de ces différences organiques réactionnelles qui dépendent, soit des conditions vitales de chaque individu, soit des constitutions cellulaires plus perfectionnées chez une espèce que l'autre, soit encore, autres causes liées à celles-ci.

En effet, tout pourrait s'expliquer par des différences physico-chimiques cellulaires et humorales, dont aujourd'hui nous ne pouvons pas soupçonner et déceler l'existence.

Cette différence des espèces en immunité comme en anaphylaxie nous oblige à tracer en quelques lignes caractéristiques le tableau du choc anaphylactique et du mode de réaction de chaque espèce.

Cet aspect de l'anaphylaxie, quoique présentant un intérêt scientifique certain, n'a pas été longuement et méthodiquement étudié par les savants; notre exposé en sera moins précis, moins complet que nous ne l'aurions voulu.

Les premières études sur l'anaphylaxie ont été faites par Ch. Richet sur le chien traité par des toxalbumines. Ensuite, Arthus (36) Biedel et Krauss (37) ont étudié l'anaphylaxie sérique chez le chien, provoquée par d'autres albumines, utilisées comme antigènes.

Ces études ont prouvé que le chien ne peut pas être sensi-

bilisé par des albumines moins complexes telle que la gélatine, par exemple, qui est pourtant sensibilisante pour le lapin; la peptone, par contre, provoque l'état anaphylactique chez le chien.

La spécificité de l'état anaphylactique est rigoureuse chez le chien. Un chien injecté, une 1^{re} fois avec du sérum de cheval ne réagira à la seconde injection que si elle est faite avec le même sérum.

Par contre le chien ne présente pas l'anaphylaxie locale observée chez le lapin. Le phénomène d'Arthus ne se produit donc pas chez le chien, au moins avec le sérum (36).

L'injection chez le chien neuf, par n'importe quelle voie de 1 à 5 cc de sérum de cheval et répétée de 12 à 20 jours après à la dose de 5 à 10 cc, cette fois obligatoirement dans un des vaisseaux de l'animal (jugulaire, fémorale, artère ou veine saphène ou sous la dure mère (en quantité modérée) produit les symptômes suivants: de 15 secondes à 1 minute après l'injection d'épreuve, l'animal présente des signes d'inquiétude, une agitation progressivement croissante, il tremble légèrement, pousse des cris plaintifs, et s'arrête. Les pattes fléchissent, il titube. Vient ensuite la perte des urines et des matières fécales suivie de gaz. Une paralysie sphinctérienne est installée. La respiration devient pénible, lente et profonde. Ces phénomènes sont souvent accompagnés d'un hoquet et de vomissements avec sécrétion intense de salive; puis l'animal s'affaisse, se couche sur le ventre, paralysé: si on essaye de le relever, il retombe. Il reste immobile, la tête penchée en avant, les yeux fixes. Les réflexes cornéens persistent ainsi que les réflexes tendineux mais ils sont diminués.

Ces derniers signes seulement font distinguer l'état anaphylactique de la narcose proprement dite, dont l'état d'hébétude complète le rapproche. La résolution musculaire et la paralysie des sphincters sont complètes.

La mort peut survenir au milieu de ces phénomènes; sinon 15 à 20 minutes après leur apparition, l'animal revient peu à peu à la santé, la respiration reprend son rythme normal, la force musculaire revient. L'animal essaye de se relever deux ou trois fois, y réussit enfin; il fait quelques pas, donne l'impression d'examiner l'entourage avec curiosité, comme s'il s'était réveillé d'un sommeil profond. Une demi-heure plus tard, il est complètement rétabli, sans presque conserver aucune trace des phénomènes décrits.

La diarrhée sanguinolente observée par Richet chez les chiens sensibilisés avec les toxalbumines n'est pas observée si constamment lorsqu'on emploie le sérum; il en est de même de la suppression des reflexes. Pourtant une diarrhée intense, pendant et après le choc anaphylactique est très souvent observée.

En dehors de ces phénomènes évidents, le chien en présente d'autres que l'on peut résumer ainsi: la pression artérielle est touchée d'une façon constante. Un chien neuf injecté de 10 cc de sérum de cheval par voie intra-veineuse, ne présente aucune modification de la pression artérielle. Par contre, sensibilisé préalablement par une dose de 1 à 5 cc du même sérum, il présente aussitôt après l'injection d'épreuve une chute considérable de la pression artérielle: de 130 à 150 mm de mercure elle peut tomber à 80, 60 et même 40.

Cette chute est progressive et rapide jusqu'au 0 dans les cas aboutissant à la mort. Dans le cas de guérison, la pression

commence à monter un quart d'heure plus tard et atteint son niveau normal peu de temps après.

Le sang devient incoagulable. En effet, le sang tiré d'un animal en état anaphylactique, ne se coagule pas à la température ordinaire, ou se coagule incomplètement et avec un retard considérable.

Tels sont, en somme, les gros troubles de l'état anaphylactique, qui apparaissent après la 2^e injection de sérum chez le chien. Il est à noter que malgré une sensibilisation rigoureusement identique, les chiens, plus que d'autres animaux étudiés, présentent des différences plus ou moins accentuées dans le degré de la réaction. Tel chien présente à l'épreuve tous les symptômes décrits plus haut, tel autre préparé de la même façon, ne présente que des symptômes faibles ou atténués. Le problème individuel est posé d'une façon nette.

Passons maintenant à l'étude de la réaction anaphylactique chez les animaux les mieux étudiés à ce point de vue: le lapin et le cobaye.

Arthus fut le premier à constater chez le lapin des phénomènes locaux consécutifs aux injections répétées de sérum de cheval par voie sous-cutanée. Un lapin neuf, injecté 4 à 5 fois (à intervalles de 5 jours) avec une dose de 5 cc de sérum de cheval, présente une réaction à l'endroit même de l'injection. L'intensité de cette réaction augmente avec le nombre d'injections. 12 à 24 heures après la 3^e injection, un œdème palpable est constaté à l'endroit de l'injection; il durcit et s'étend aux injections suivantes et après la 4^e ou 5^e, se gangrène et produit des lésions formidables.

La mort survient rapidement par suite d'infection; mais en dehors de cette mort consécutive à l'infection de l'escarre cu-

tané, l'animal peut succomber après la 3^e ou 4^e injection avec amaigrissement rapide et une cachexie profonde.

Pendant ce traitement, le lapin se trouve vis-à-vis du sérum de cheval en état de sensibilité. Une injection de 5 cc du même sérum dans la veine marginale de l'oreille, 7 jours après la dernière injection (que se soit la 2^e, 3^e, ou 4^e) produit un choc anaphylactique classique. Environ une minute après l'injection, l'animal secoue la tête, devient anxieux. Son agitation augmente, il s'affaisse subitement comme frappé de paralysie, la tête renversée en arrière. La respiration devient polypnéique, l'animal faisant 200 à 250 respirations diaphragmatiques, (50-60 normalement), petites régulières, sans que les muscles accessoires (thoraciques et du cou) prennent part à cette respiration: c'est une polypnée et non une dyspnée, nous dit Arthus. Les matières fécales et les urines sont évacuées: il y a donc une paralysie des sphincters. Quelques secondes après; le lapin fait des mouvements comme pour fuir, il reste immobile, en apnée. La mort peut survenir après 2 ou 3 profondes respirations dyspnéïques, cette fois, suivies de 2 ou 3 mouvements respiratoires de bouche et des narines.

Tous ces phénomènes se produisent en 5 ou 10 minutes. L'animal peut reprendre progressivement après la polypnée et se rétablir complètement quelques minutes plus tard une demi-heure tout au plus.

L'examen de la pression artérielle montre que la chute de la pression suit l'injection d'épreuve de très près (quelques secondes) Celle-ci peut s'abaisser jusqu'à 40 ou 60 cm. de mercure et pendant 10, 15, et 20 minutes. Elle remonte progressivement dans les cas de guérison, et atteint son niveau normal une demi-heure plus tard. On observe le même retard

dans la coagulation que chez le chien : il faut de 40 à 80 minutes pour que la coagulation du sang pris à un lapin pendant le choc se produise, il n'en faut que 10 ou 14 pour celle d'un sang normal.

La spécificité de l'état anaphylactique chez le lapin ainsi préparé, n'est pas strictement rigoureuse. Cela tient aux quantités de sérum employées pour sensibiliser l'animal. On constate une spécificité lorsqu'on se sert de doses modérées.

De grandes quantités de sérum ne sont nullement indispensables pour produire l'état anaphylactique chez un lapin. La dose de 0,1 cc de sérum par kilo est suffisante. Le 9^e jour environ, après la dernière injection, avec les doses répétées selon la méthode de Arthus, le lapin présente une anaphylaxie marquée et constante. On peut sensibiliser le lapin avec de la gélatine, mais pas avec la peptone.

Théobald Smith avait constaté que les cobayes injectés avec un mélange de toxine diphtérique et de sérum anti-diphtérique (titrage de sérum anti-diphtérique) présentaient des symptômes très graves et mourraient si quelques jours plus tard on leur injectait une certaine quantité de sérum (Phénomène Th. Smith).

Otto, Rosenau et Anderson, ayant étudié ce fait, ont constaté que la toxine diphtérique n'était pas indispensable pour cette préparation ; une petite quantité de sérum de cheval était suffisante pour que l'animal puisse réagir à une injection de 5 cc du même sérum faite 12 jours après dans le péritoine.

50 % des animaux ainsi traités mouraient avec une réaction violente, les autres revenaient à l'état normal une heure après.

Le cobaye est l'animal le mieux étudié au point de vue de la réaction vis-à-vis des albumines étrangères. En effet, pres-

que tout le domaine d'anaphylaxie est basé sur l'étude de ce phénomène chez le cobaye.

Le cobaye ne réagit pas localement aux injections répétées quelles que soient la dose et la méthode employées.

Cet animal ne présente donc pas de « phénomène d'Arthus » au moins dans ces conditions. L'état anaphylactique chez lui est rigoureusement spécifique.

Un cobaye neuf sensibilisé avec une quantité minime (0,01 cc) de sérum de cheval et réinjecté de 10 à 12 jours après de 1/20 ou 1/10. de cc de même sérum, soit dans la veine jugulaire soit dans le cerveau, présente quelques secondes après la 2^e injection, de l'excitation; il devient agité, inquiet, fait des mouvements incohérents brusques, s'arrête, se gratte le museau avec les pattes comme pour éloigner un corps étranger, secoue la tête, éternue 2 ou 3 fois, pousse quelques cris.

La respiration légèrement accélérée au début, devient profonde, irrégulière, moins rapide; puis le corps de l'animal est agité par de petites secousses cloniques comme si tous ses muscles étaient électrisés. Il fait quelques mouvements des mâchoires comme pour mastiquer, porte ses pattes à son museau comme pour en éloigner un obstacle gênant la respiration, tousse 2 ou 3 fois; la respiration presque arrêtée, il évacue des matières fécales et des urines et tombe sur le ventre ou sur le flanc il est mort.

L'évolution étant très rapide, tout se passe en 2 ou 3 minutes.

Dans les cas moins graves, l'animal reste immobile quelque temps après avoir toussé; il présente quelques mouvements choreiformes des membres, puis, la respiration devenue normale, l'animal ferme les yeux, assis sur ses pattes, prend une

attitude fixe, égarée; quelques minutes après il revient à l'état normal.

Les expériences ont mis en évidence que l'âge de l'animal n'est pas sans influencer l'évolution de l'état anaphylactique. Ainsi les cobayes âgés d'un mois (100 gr. environ) injectés avec les mêmes quantités de sérum par kilo de poids que des cobayes adultes (250-300 gr.) réagissent d'une façon beaucoup plus faible que ces derniers.

De plus, l'injection d'épreuve doit être faite à une dose plus élevée que chez les adultes.

Les rats blancs et gris injectés avec 5 cc de sérum de cheval plusieurs fois (jusqu'à 10 fois) à l'intervalle de 7 jours n'ont pas présenté la moindre trace de réaction locale (Arthus 36). Avec M. Wollman nous avons observé chez le rat une réaction locale qui pourrait être attribuée à l'anaphylaxie. De jeunes rats blancs ont été injectés quotidiennement d'une solution aqueuses de levure de bière (1/12 cc) stérilisée à 110°, par voie sous-cutanée. Après la dixième ou quinzième injection on constatait un œdème local à l'endroit de l'injection qui s'aggravait les jours suivants, et qu'il faut peut-être assimiler à une réaction anaphylactique locale.

Pour la souris blanche, Sarnowsky (38) a constaté qu'une seule injection de sérum suffit pour qu'à l'injection d'épreuve faite 10 jours après, l'animal présente des symptômes d'anaphylaxie, un simple larmolement dans les cas légers, une paralysie des extrémités postérieures et la mort dans les cas graves.

Schultz et Jordan (52) d'après le sérum de cheval injecté à la dose de 2 à 4 cc dans la cavité abdominale, peut tuer une souris. Une dose moins forte peut tuer l'animal s'il a été trai-

té auparavant par le même sérum, d'où on a le droit de conclure à une sensibilisation. Dans les deux cas (mort après la première ou la deuxième injection), les symptômes précédant la mort sont les mêmes, mais plus intenses après la deuxième injection. Aussitôt après l'injection, l'animal présente une irritabilité marquée de la peau, une respiration rapide; il se gratte, se lèche, perd les urines et les matières fécales, puis vient une dépression; la respiration se fait plus pénible, se ralentit et l'animal meurt. Quelquefois il reprend et se rétablit.

Le pigeon adulte injecté 10 fois consécutives à intervalles de 7 jours, de 5 cc de sérum de cheval par la voie sous-cutanée ou intra-musculaire (muscle pectoraux) ne présente pas de phénomène d'Arthus.

Arloing et Langeron (39) en injectant 5 cc de sérum de cheval dans le péritoine d'un pigeon qu'ils réinjectent après une incubation de 1 à 2 jours avec le même sérum et au même endroit, ont constaté des troubles qu'ils rattachent à l'état anaphylactique.

L'étude n'est pas complète; la ressemblance entre les phénomènes observés après la première et la deuxième injection nous rend sceptique à ce sujet.

En faisant des injections répétées de sérum de cheval chez des canards, Arthus (36) n'a pas pu observer de phénomènes locaux.

Les résultats des recherches sur les batraciens et les poissons, préparés d'une façon ordinaire avec le sérum, ont été négatifs Arloing et Langeron (40).

Metalnikow (78) a pu produire un état d'hypersensibilité chez les chenilles de *Cnethocampa pityocampa* et, plus nettement encore, chez les chenilles de *Galleria mélonella*.

Yamanouchi (41) opère sur le *Macacus Rhésus* auquel il fait une première injection sous-cutanée de 1 cc, puis une seconde injection intra-veineuse de 5 cc, 21 jours après. Il n'obtient aucun résultat.

Le sérum de l'animal ainsi préparé ne transmet pas l'anaphylaxie passive au cobaye.

On ne provoque donc pas — au moins dans ces conditions — d'anaphylaxie chez cet animal.

Zinsser (42) est arrivé aux mêmes conclusions en se servant du *Macacus Rhésus* et du *Macacus Cynomologues*. Il recherche l'état anaphylactique, par le procédé de Dale sur l'utérus de ces animaux. Leur sérum ne contient également pas de précipitine.

CHAPITRE IV

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES ANIMAUX EN ANAPHYLAXIE

Lors des premières recherches sur la nature de l'anaphylaxie, on a espéré découvrir dans l'organisme des animaux en état d'anaphylaxie une *lésion* intime cause des perturbations anaphylactiques. On a pensé qu'après la 1^{re} injection de l'antigène, des lésions cellulaires se produisent qui, en s'aggravant lors de la 2^e injection produisent le choc.

Cependant, on n'a pu découvrir de lésions nettes et rigoureusement spécifiques de l'état anaphylactique. Gay et Southard, (43) ont été les seuls à trouver des lésions cellulaires caractérisées par des dégénérescences graisseuses soit des nerfs soit des groupes cellulaires de divers épithéliums pendant la période anaphylactique. D'autres savants n'ont pu découvrir ces lésions. On en a conclu à une erreur ou à l'imperfection des procédés employés par Gay et Southard.

Par contre, les lésions sont constantes et même quelque fois caractéristiques *après* le choc anaphylactique. Ces lésions d'ailleurs présentent des différences suivant l'espèce animale et sa constitution histologique.

La première lésion constatée par Richet chez le chien, à la suite du choc anaphylactique, fut l'hyperémie viscérale.

Chez le cobaye, la lésion classique et spécifique du choc est l'emphysème pulmonaire. En pratiquant aussitôt après le choc mortel ou grave, l'ouverture de la cavité thoracique de l'animal, on constate que les poumons sont dilatés et occupent toute la cage thoracique; leur coloration est pâle, légèrement bleuâtre. Des hémorragies ponctiformes et plus grandes sous la plèvre (pulmonaire) ne sont pas rares. En pressant légèrement sur les poumons, on perçoit de la crépitation. Au toucher, les doigts laissent une empreinte; en découpant avec le bistouri le poumon ne se dégonfle pas. Les bronches laissent écouler à la pression un liquide peu abondant spumeux, légèrement rosé. Jeté à l'eau, les morceaux de poumon surnagent.

Si le choc n'a pas été mortel, on trouve chez l'animal peu après, non pas une dilatation générale des poumons, mais une dilatation limitée à un lobe seulement ou à une partie de celui-ci de telle façon que la surface présente de petites plaques surélevées, semées sur la partie saine. Leur coloration est pâle légèrement bleuâtre, semblable à celle décrite plus haut. La partie saine du poumon est séparée par une ligne nette; elle est d'une couleur rosâtre normale.

Cet emphysème pulmonaire a été considéré par Lewis et Auer comme la cause du choc anaphylactique, la contraction des bronches produisant mécaniquement l'emphysème et la mort par asphyxie.

En injectant dans les bronches des substances imperméables aux rayons X, Schultz et Jordan (52) ont constaté en effet que les bronches de 2° et 3° calibre de l'arbre bronchique sont

contractés tellement qu'ils donnent une image nodulaire. La mort survenue au cours du choc anaphylactique chez le cobaye, est donc probablement due en partie à l'asphyxie produite par l'emphysème aigu du poumon. Cet emphysème est très probablement dû à une cause locale: contraction des fibres lisses des bronchioles. Nous savons d'autre part, que le muscle expiratoire du cobaye, ne sont pas suffisamment développés pour vaincre cette contraction des fibres lisses des bronchioles, d'où l'emphysème. Mais si la mort du cobaye survenue au cours du choc est due à cette lésion pulmonaire, il n'en est pas de même pour d'autres animaux. Les chiens mort au cours du choc anaphylactique, et très rapidement (20 minutes) n'ont donné aucun signe d'un emphysème important à l'examen macroscopique; les lapins non plus.

L'intestin et les viscères abdominaux sont très congestionnés. Le péristaltisme dure longtemps après l'ouverture de l'abdomen de l'animal. En examinant la muqueuse de l'intestin ou de l'estomac on se trouve souvent en présence d'hémorragies discrètes, sous-muqueuses (chien, cobaye). On observe rarement du sang épanché dans leur cavité.

Les lésions que nous venons de décrire, sont des lésions macroscopiques que l'on peut observer pendant ou après le choc anaphylactique. Un examen histologique nous montre des lésions histo-pathologiques dont la constance est de règle. On observe deux lésions histologiques: les hémorragies et les dégénérescences graisseuses.

Gay et Southard (43) d'après sur 29 cobayes morts du choc anaphylactique serique, 23 ont présenté des hémorragies des différents organes. Sur 13 cobayes tués par le chloroforme 2 heures après le choc anaphylactique grave, un seule-

ment n'a pas présenté d'hémorragie dans les organes. Leur constance est donc presque absolue. L'importance de ces hémorragies est variable suivant les cas. Elles sont quelquefois visibles à l'œil sur le poumon, l'estomac, le cœcum ; celles microscopiques sont plus abondantes. Il semblerait que leur disposition soit régulière avec des endroits de prédilection : les hémorragies sont localisées au niveau de la petite et de la grande courbure surtout cette dernière, épargnant ainsi la région pylorique. Celle-ci par contre n'est pas épargnée par les hémorragies dues à l'intoxication diphtérique, laquelle est facile à distinguer (Rosenau et Anderson 44).

Nous avons examiné les différents organes de cobayes quelques minutes après le choc anaphylactique. L'hémorragie, dans ce cas est constante. On observe, généralement une rupture des vaisseaux. Le sang qui fuit par cette rupture, s'épanche dans le tissu lâche environnant le vaisseau, en quantité qui n'est jamais excessive. Les hémorragies sont beaucoup moins abondantes dans le cas où l'animal n'est pas mort par suite du choc anaphylactique, pourtant grave. Ces animaux, qui ont survécu au choc, sont tués non par chloroformisation, mais par piqûre du bulbe. L'hémorragie, dont le siège de prédilection sont l'estomac, le cœcum et les poumons, peut s'observer également dans tous les organes.

En dehors de ces lésions, Gay et Southard ont constaté une dégénérescence graisseuse des divers organes.

Pour mettre en évidence ces lésions, on pratique la coloration d'après la méthode de Marchi (acide osmique 45 et 46) on n'a pas pu constater en se servant de ce procédé, la présence de lésions et de dégénérescences graisseuses caractéristiques ni dans le tube digestif, ni dans les parois stomacales. Des

gouttelettes colorées noir par l'acide osmique ont été trouvées dans les parois stomacales chez des animaux normaux (Langley 47, Volhard 48) Ce que ces savants expliquent par l'absorbition de la graisse par l'estomac ou par l'action d'une lipase des parois de l'estomac.

La dégénérescence graisseuse chez des animaux ayant subi le choc anaphylactique s'observe à deux endroits constants: l'épithélium gastrique et l'épithélium des vaisseaux. Des lésions en foyer ont souvent été observées autour des tissus environnant l'hémorragie ainsi dans différents organes. Il n'est pas rare de constater de petites destructions de la muqueuse gastrique en cupule, du fond de laquelle le sang s'écoule dans l'estomac.

Le muscle cardiaque est particulièrement atteint par la dégénérescence graisseuse. Ces lésions du muscle cardiaque ne sont pas en rapport avec l'abondance de ces mêmes lésions sur d'autres organes. Dans un cas par exemple où les lésions de l'estomac sont au maximum, on peut ne pas constater de lésions sérieuses du muscle cardiaque et inversement. Les hémorragies dans cet organe sont relativement rares. Mêmes lésions ont été observées dans le péricarde.

Tscharnotzky (170) a rarement observé ces lésions de dégénérescence graisseuse dont parlent Gay et Southard; cet auteur les rapporte au fait que les animaux observés par Gay et Southard, ont été tués trois ou quatre heures après le choc anaphylactique.

Dans tous les organes examinés, on a observé la dilatation des capillaires. Cette vasodilatation est excessive au niveau de l'intestin; les capillaires regorgent de sang, sont distendus, et par endroits allongés. Chez le chien également,

on constate cette dilatation des capillaires dans tous les organes. (Jaffé et Pribram 171).

Le poumon, en dehors des lésions macroscopiques dont nous avons parlé, présente une série de lésions microscopiques liées à la pathogénie de l'emphysème aigu du poumon survenue au cours du choc:

Les bronches du 1^{er} et 2^e calibre sont contractées, leur calibre est obstrué par des franges régulièrement déposées de la muqueuse bronchique. Le tissu conjonctif environnant est congestionné. Cette lésion classique pour le cobaye, est rare chez le chien (Jaffé et Pribram 171) (Schultz et Jordan 52). La cavité alvéolaire est extrêmement dilatée, et arrondie. Les infidibulum sont distendus et il n'est pas rare de constater qu'ils sont remplis de sérosité sanguinolente et même de sang (chien).

L'épithélium tapissant les alvéoles et les bronches est normal. Les capillaires sont gorgés de sang dans le tissu interstitiel du poumon. Mais ces ruptures ne sont généralement pas de grandes dimensions (Kumagai, 172).

Les reins chez le chien présentent des lésions plus importantes que celles du cobaye. Des hémorragies et de la dilatation accentuée des capillaires sont souvent constatées. La dégénérescence graisseuse atteint l'épithélium des tubes contournés. Dans la capsule de Bowmann et les tubes contournés on observe régulièrement une substance coagulée en grains fins Longcope (173) a constaté que les lésions rénales suivent la 1^{re} ou la 2^e injection (toxique) et croit que l'albumine étrangère introduite dans l'organisme ne lèse les cellules organiques qu'au moment de l'apparition des anticorps, Bell et Hartzell (174) pensent au contraire que ces lésions sont dues

à une infection ou contagion ; les reins par suite de l'injection sensibilisante étant devenus peu résistants.

Le foie, la rate sont également atteints de dégénérescence graisseuse et d'hypérémie.

Les nerfs périphériques présentent aussi quelques lésions observées par la méthode de fixation et de coloration de Marchi ; on y constate une dégénérescence nodulaire (neuds de Ranvier) et une dégénérescence linéaire, moins fréquente. La dégénérescence nodulaire se présente comme une transformation fusiforme de la gaine de myéline sur laquelle l'acide osmique a été déposé. La connexion nerveuse n'est pas toujours interrompue, son altération n'est pas définitive.

Les animaux ayant subi le choc anaphylactique présentaient une dégénérescence maximale associée à une dégénérescence linéaire plus grave. Ces dégénérescences sont observées en foyer comme d'ailleurs sur tous les organes examinés.

Roseneau, Anderson et d'autres ont prétendu que les lésions nerveuses observées par Gay et Southard s'expliquent par des erreurs techniques. Beaulieu et Villaret n'ont pas constaté de lésions de substance nerveuse centrale.

On a cru voir dans la dégénérescence graisseuse observée à l'examen histologique d'animaux morts ou tués avant ou après le choc anaphylactique, la cause primordiale des hémorragies. La faible résistance présentée par les éléments atteints de cette dégénérescence fait que le courant circulatoire écrase l'endroit atteint du vaisseau et produit l'hémorragie.

Nous résumons donc : aucune lésion sérieuse de cellules pouvant expliquer les troubles anaphylactiques n'a pu être constatée jusqu'à présent. Les lésions observées pendant le choc anaphylactique : 1°) ne sont pas rigoureusement spéci-

ques pour celui-ci, 2°) ne sont pas assez importantes pour provoquer la mort.

Anatomie pathologique de l'Anaphylaxie locale

(Phénomène d'Arthus).

Arthus et Breton (175) ont étudié l'histo-pathologie de la lésion cutanée, 12 heures après la dernière injection (5°). Ils ont constaté que la couche cornéenne est adhérente au stratum lucidum. Les cellules malpigiennes sont augmentées de volume. Le tissu interstitiel du derme est infiltré de sérosité avec présence de quelques polynucléaires; les fibres conjonctives sont doublées de volume. Les glandes cutanées sont dilatées et envahies par des leucocytes. 48 heures plus tard, les tissus sont extrêmement œdématisés. Une plaque de sphacèle apparaît. Au microscope, on découvre une infiltration leucocytaire abondante et quelques globules rouges. Les cellules du derme sont distendues par la sérosité. Les vaisseaux regorgent de sang; par endroit, on distingue des ruptures laissant s'échapper du sang dans le tissu environnant. Une dégénérescence graisseuse et vasculaire a envahi les cellules qui; par endroit — emplacement du spacèle — sont complètement dégénérées et mal colorées. Les cellules adipeuses étant détruites, la graisse se trouve entr'elles, en plaques diffuses. Ces lésions arrivent jusqu'aux couches musculaires sous-jacentes. Mais les parties saines en sont séparées par une ligne nette au-delà de laquelle le tissu a son aspect normal.

Les masses caséuses, que nous avons vu se former dans ces cas, sont constituées par les débris de cellules; on distingue difficilement quelques leucocytes à peine reconnaissables.

CHAPITRE V

ANAPHYLAXIE PASSIVE

Nous savons que l'organisme réagit à l'introduction parentérale des différents antigènes par l'apparition de propriétés nouvelles; son sérum se trouvant en présence de l'antigène spécifique y produit des modifications physiques (précipitation, agglutination etc...), qui neutralisent ses propriétés nuisibles lorsqu'il en a.

Ces propriétés, qu'elles correspondent à des substances nouvelles ou non, sont appelées « anticorps ». Nous n'envisagerons ni l'origine, ni l'élaboration de ces substances ou propriétés, la question étant actuellement en discussion.

Transportés à un animal neuf, les anticorps le rendent immun vis-à-vis de l'antigène correspondant; autrement dit, l'organisme neuf acquiert passivement les mêmes propriétés que possède l'organisme préparé.

En matière d'anaphylaxie sérique, nous observons le même phénomène : le sérum d'un animal qui se trouve en état anaphylactique peut transmettre cet état à un animal neuf. L'animal neuf, ainsi injecté, acquiert rapidement l'état anaphylactique et l'injection de l'antigène correspondant, par les voies que nous connaissons, produira le choc anaphylactique avec

l'ensemble de ces symptômes. Il y a donc formation dans l'organisme sensibilisé d'une propriété nouvelle ou d'un corps nouveau circulant librement. En faisant un rapprochement avec ce qui se passe en immunité, ce nouveau corps ou cette propriété contenus dans l'organisme sensibilisé peuvent être appelés anticorps.

Dès leurs premiers travaux, presque tous les savants qui se sont occupés d'anaphylaxie ont attribué l'état anaphylactique à la présence d'un corps nouveau (anticorps ou autre) dans son organisme. Richet a nommé ce corps nouveau « toxogénine ».

Von Pirquet et Schick (1903) ont aussi admis la formation d'un anticorps spécifique après l'injection de sérum hétérologue à un animal ou à l'homme neuf.

Dès leurs premières expériences, Besredka et Steinhard, (169), ont adopté la même opinion: l'organisme du cobaye dans lequel on introduit une albumine étrangère réagit en produisant une substance nouvelle qu'ils ont appelé « sensibilisine ».

Depuis, presque tous les savants se sont ralliés à cette façon de voir.

Mais, aucune preuve expérimentale ne confirmait cette hypothèse jusqu'à la transmission passive de l'état anaphylactique chez le lapin par Nicolle (200).

La même année, plusieurs constatations analogues ont été faites par différents savants :

Otto a pu réaliser cet état chez le cobaye. Il a constaté que l'animal neuf devient hypersensible si on lui injecte une petite quantité de sérum d'un animal sensibilisé activement.

Besredka (93) et d'autres auteurs ont confirmé ces résultats.

Pour créer l'anaphylaxie passive, on transvase le sang total ou simplement le sérum d'un animal sensibilisé.

Le sérum n'acquiert le pouvoir de transmettre l'anaphylaxie passive que lorsqu'il est prélevé après la période d'incubation. Avant le 10^e, c'est-à-dire vers le 5^e, 6^e ou 8^e jour, aucune manifestation anaphylactique n'est transmissible, l'animal activement préparé n'étant pas encore lui-même en état anaphylactique (Friedberger et Burckhardt, 94 (Weil-Hallé et Lemaire (95).

C'est après le douzième jour que le sérum de cobaye transmet l'anaphylaxie passive à l'animal neuf.

Il semblerait que le pouvoir de ce sérum d'anaphylactiser un animal neuf n'est pas le même à différents moments de l'état anaphylactique. Le fait n'est pas étonnant étant donné qu'en immunité les anticorps chez les animaux activement préparés, persistent pendant un certain temps, puis disparaissent peu à peu.

Ainsi Weil-Hallé et Lemaire (95) ont constaté que le sérum des lapins sensibilisés avec du sérum de cheval est très actif (au point de vue de la transmission de l'anaphylaxie passive) du 10 au 28^e jour; du 25^e au 30^e jour, il devient moins actif et finit par perdre, dans les conditions où se sont placés ces auteurs, toute activité.

L'hypothèse d'après laquelle il y aurait production d'un anticorps spécifique au cours de l'anaphylaxie active et passive est étayée par les faits relatifs à celle-ci; nous pouvons même mesurer dans l'anaphylaxie passive la teneur du sérum en substances spécifiques. Nous nous sommes donc demandé qu'elle était l'influence de la quantité et du mode d'injection de l'antigène sur la production de ces anticorps. Les expérien-

ces de Richard Weil nous renseignent sur ce point. Ce savant a insisté sur le fait important qu'en anaphylaxie comme en immunité, il faut avoir des points de repères précis. Pour cette raison, il a cherché dans ses expériences, le taux minimum auquel le sérum préparé et parallèlement la dose minima d'antigène nécessaire pour provoquer le choc mortel (96-97-25). Il a constaté que les petites doses de sérum de cheval (0,01) injectées en une fois produisent chez le cobaye ainsi sensibilisé un sérum qui contient *une unité sensibilisante*.

Si au contraire, toujours chez le cobaye, on injecte (sensibilisation active) 2 cc de sérum de cheval pendant 3 jours consécutifs, le sérum de cobaye ainsi obtenu sera plus riche en anticorps et pourra sensibiliser plusieurs cobayes neufs (plusieurs unités sensibilisantes). Il y a donc parallélisme entre la quantité des anticorps anaphylactiques et celle d'antigène.

Si, d'autre part, l'injection sensibilisante est de beaucoup inférieure à la dose optima sensibilisante, par exemple 0,001 cc de sérum, la production des anticorps est à peine marquée et le sérum de l'animal ainsi traité ne transmet l'anaphylaxie passive à l'animal que faiblement ou même pas du tout.

Weil s'est alors demandé de quelle façon se comportent les animaux ayant peu d'anticorps anaphylactiques et ceux qui en ont, au contraire, une quantité élevée dans leur organisme.

Ayant pris deux lots de cobayes dont un a été injecté à plusieurs reprises avec du sérum de cheval et le deuxième, une seule fois avec la dose optima sensibilisante de ce même sérum, ce savant a cherché l'unité sensibilisante des sérums pour les animaux des deux lots. Il a constaté que le sérum des cobayes du premier lot contenait plusieurs unités sensibilisantes, alors

que celui des cobayes du second lot en contenait à peine une unité.

Une résistance plus grande de l'animal vis-à-vis de l'antigène, lors de l'injection d'épreuve, semble être fonction d'une plus grande teneur en anticorps.

Ayant établi que la quantité d'antigène employée pour la préparation des animaux, influe sur la production des anticorps, nous rapprocherons ces faits de ceux relatifs à l'anaphylaxie ; nous répétons ici que les animaux recevant plusieurs injections consécutives de sérum, ne sont pas désensibilisés comme on le croyait, mais que, préparés avec de grandes quantités d'antigène ils ne réagissent qu'avec de grosses quantités de sérum à l'injection déchainante.

Les lapins injectés à plusieurs reprises par Nicolle (1) n'ont présenté à l'injection déchainante que des troubles légers. Ce résultat qu'on avait attribué à une désensibilisation, s'explique, en réalité, par la quantité insuffisante d'antigène introduite lors de l'injection déchainante ; les conditions expérimentales (injection intra-veineuse) ne permettant pas d'introduire la quantité d'antigène nécessaire.

On comprendrait ainsi la discordance apparente que présentent les résultats de Besredka et ceux de Gay et Southard ; le premier de ces auteurs avait recours aux voies intra-cérébrale et intra-veineuse et éprouvait les animaux avec des quantités faibles d'antigène (maximum: $\frac{1}{4}$ de cc.) ; Gay et Southard par contre, eurent recours à la voie intra-péritonéale ; ils ont pu ainsi introduire lors de l'injection d'épreuve des quantités d'antigène suffisantes pour constater les accidents chez les animaux préparés dans les mêmes conditions que ceux de Besredka.

L'expérience montre que la quantité d'anticorps passe par un maximum, pour diminuer ensuite ; au bout de trois mois cette quantité devient assez faible pour que $1/4$ de cc de sérum antigène suffise cette fois pour provoquer la mort de l'animal.

L'animal ayant reçu de l'antigène en quantité considérable à plusieurs reprises, par voie parentérale, passe après une période d'incubation, par l'état d'anaphylaxie ; puis celui d'immunité, pour revenir finalement à l'état de sensibilité. « De l'anaphylaxie à l'immunité » comme l'a dit Arthus, mais aussi, d'après nous, de l'immunité à l'anaphylaxie.

Plusieurs savants ont incriminé, à juste titre, la présence dans l'organisme de quantité d'antigène libre qui dans certaines conditions agit en empêchant la sensibilité cellulaire de se manifester. La présence de l'antigène peut agir de cette façon à un moment donné, mais il n'est pas logique de généraliser et de la mettre en cause partout ou une dose qui est mortelle dans d'autres conditions, ne l'est plus. Voici un exemple : un cobaye de 200 grammes est sensibilisé avec 0,01 cc de sérum de cheval ; éprouvé le 12^e jour par voie intra-veineuse ou intra-cérébrale avec $1/10$ de cc du même sérum il meurt ; un autre cobaye est sensibilisé avec 3 cc de sérum de cheval, le 10 ou 15^e jour on l'éprouve avec $1/10$ de cc de même sérum, le cobaye ne réagit pas.

Dans ce cas, on peut incriminer la présence de l'antigène dans l'organisme de l'animal, celui-ci ne réagissant pas même avec des doses fortes déchainantes.

Prenons à présent un cobaye de même poids, injecté successivement le 1^{er}, le 5, le 10 janvier ; la première fois, la dose est de 1 cc, la deuxième et la troisième, de 2 cc de même sé-

rum. Injecté à nouveau le 22 janvier avec une dose déchaînan-
te de $1/10$ ou même $1/4$ de c_3 de sérum correspondant, le co-
baye ne réagit pas. Ici encore, on a incriminé la présence de
l'antigène qui empêche l'éclosion du choc anaphylactique.

L'examen approfondi démontre qu'il ne s'agit pas là d'un
état anti-anaphylactique et que ce n'est pas l'antigène qui doit
être incriminé.

En effet, si l'on injecte une plus forte quantité d'antigène,
l'animal présentera le choc anaphylactique classique pour
cette période. Si on saigne ce cobaye et que son sang soit rem-
placé par du sang neuf, la dose déchaînante mortelle descen-
dra au $1/10$ de c_3 environ. Si l'on examine le sang ou le sé-
rum de cet animal au point de vue de sa teneur en anticorps
spécifiques, on constate que son sérum titre plusieurs unités
sensibilisantes. C'est donc la teneur en anticorps qui est la
cause de cette diminution de la sensibilité.

Nous savons donc, qu'en injectant un sérum provenant d'un
animal sensibilisé dans un organisme neuf, on détermine chez
celui-ci un état anaphylactique. Nous allons étudier dans quelles
conditions l'état anaphylactique se développe chez cet organis-
me neuf. En matière d'immunité, nous savons qu'il faut un
certain temps entre l'injection des anticorps spécifiques et l'in-
jection de l'antigène pour que l'immunité ainsi trans-
férée soit efficace. La question a été fortement discutée en ce
qui concerne l'anaphylaxie et les résultats des travaux faits
sur ce sujet sont contradictoires.

Certes, l'espèce animale doit jouer un rôle important; mais,
en dehors de cette différence de l'espèce, il y a des faits dé-
montrant que le temps écoulé entre l'injection de l'anticorps et

celle de l'antigène joue un rôle important dans l'installation de l'anaphylaxie passive.

Otto (98), Doerr et Reuss (99) avaient cherché à préciser le temps nécessaire pour l'installation de l'état anaphylactique passif chez l'animal neuf; ils l'ont estimé respectivement à 24 et à 4 heures après l'introduction de l'anticorps par voie intra-veineuse. Mais ils ont constaté en même temps que le maximum de la sensibilité s'observait 24 heures après l'injection.

Rosenau et Anderson ont confirmé ces résultats, on peut exclure la question toujours importante des différences de l'absorption du sérum suivant la voie d'introduction.

Weill-Hallé et Lemaire (101,95) ont pu produire l'état anaphylactique presque instantanément.

Friedmann (103) lui aussi a vu l'anaphylaxie s'installer immédiatement chez un lapin. Richet, et plus tard Manwaring (104) ont fait la même observation chez le chien.

Les expériences de Pearce et Lisembrey (105) ont abouti à des résultats différents : ils ont conclu à la nécessité d'une période d'incubation.

Arthus (100) ayant cherché à produire l'anaphylaxie passive chez le lapin avec du sang homologue, a conclu qu'on peut aboutir à certains résultats chez cet animal, mais très difficilement en comparaison avec ce qu'on observe chez le cobaye ou chez le chien: cet état s'installe après un certain intervalle (30 h.)

Biedl et Kraus (102) ont réussi à produire une sensibilité anaphylactique, chez un cobaye neuf, immédiatement après l'injection de sérum homologue anti-cheval d'un autre cobaye et de sérum de cheval (anaphylaxie in-vitro). Mais les résultats ainsi obtenus n'étaient pas constants.

Cette constatation est d'accord avec le fait que Richet a pu quelquefois produire, chez un chien neuf, le choc anaphylactique, en injectant le mélange d'antigène (toxalbumine) et d'anticorps spécifique (sérum de chien sensibilisé).

Bien qu'il en découle qu'on puisse de cette façon produire des symptômes ressemblants à ceux de l'anaphylaxie in-vitro, les expériences que nous citons ne nous permettent pas de trancher nettement la question si oui ou non une période d'incubation précède l'installation de l'anaphylaxie passive.

Les expériences importantes de Richard Weil (97) nous fixent sur ce point important. Ce savant a montré avec une netteté remarquable que le mélange d'anticorps et d'antigène en quantité variable injecté aux cobayes neufs ne donne lieu à aucun symptôme.

En employant des doses différentes de sérum anti-cheval (anticorps anaphylactique) en présence d'une dose constante d'antigène (sérum de cheval), ce savant est arrivé à la conclusion qu'il faut un certain temps d'incubation pour que l'anaphylaxie passive se produise (en dehors de la question de voie d'introduction de l'anticorps) et que l'état d'anaphylaxie passive atteint son point maximum 24 heures environ après l'injection de sérum anti-cheval. Il arrivait à provoquer ainsi la mort des animaux avec la dose minima de 0,01 de cc de sérum de cheval.

Une période d'incubation est donc indispensable pour cette réaction. Le même intervalle s'observe lorsqu'il s'agit d'immun-sérum homologue. Pour prouver que pendant ce temps il ne se produit pas une modification quelconque d'anticorps, dans l'organisme de l'animal, R. Weil a transfusé le sang d'un cobaye passivement sensibilisé à un cobaye neuf. La mê-

me incubation fut nécessaire pour que l'animal réagisse à l'injection déchaînante.

Quel est le sort de cet anticorps que nous introduisons dans l'organisme neuf? Y reste-t-il longtemps ou, en est-il éliminé, comme c'est le cas en matière d'immunité après un certain temps (15 jours)?

On injecte 0,3 cc de sérum de lapin anti-cheval (une unité sensibilisante) à une série de cobayes neufs. Si les jours suivants, on pratique des injections consécutives déchainantes on constate qu'au cours des 7 premiers jours, les cobayes réagissent fortement à l'injection de sérum de cheval. Du 8^e au 12^e jour, il y a une réaction modérée ou minime. Après ce délai, les cobayes restent indifférents à l'injection du sérum. Les anticorps anaphylactiques anti-cheval ont donc disparu de l'organisme. Une injection déchainante de sérum du lapin normal pratiquée à ce moment nous montrera pourtant que l'animal est fortement sensibilisé pour ce sérum. L'état d'anaphylaxie passive au sérum de cheval a fait place à celui d'anaphylaxie active, vis-à-vis du sérum de lapin; l'animal ne se comporte pas comme un organisme neuf. Il a acquis une propriété nouvelle: il est en état anaphylactique vis-à-vis du sérum de lapin.

Nous connaissons des faits analogues en immunité.

L'homme et l'animal passivement immunisés gardent les anticorps introduits pendant un certain temps (15 à 20 jours) puis s'en débarrassent peu à peu et l'organisme redevient neuf au point de vue des immuns-corps introduits. Pourtant, comme nous l'avons dit, cet organisme ne peut pas être considéré comme normal puisqu'il *doit* contenir à ce moment des anti-

corps « anaphylactiques » pour le sérum employé comme véhicule des immuns-corps.

Nous ne pouvons pas pour le moment préciser le rôle de ces anticorps « anaphylactiques » en immunité. En résumé, nous constatons qu'en injectant à un organisme neuf une quantité de sérum sanguin heterologue, cet organisme présentera quelques jours plus tard, un état nouveau. Son sérum introduit dans un autre organisme neuf lui transmettra l'état anaphylactique.

CHAPITRE VI

ANTIANAPHYLAXIE

Le terme « antianaphylaxie » fut employé par Besredka pour désigner un état opposé à celui d'anaphylaxie, provoqué à la suite d'un traitement particulier chez un animal sensibilisé. L'anaphylaxie étant un état de sensibilité durable, l'antianaphylaxie est un état passager de résistance, provoqué artificiellement au cours de l'anaphylaxie.

Le terme initial de Besredka (83) « désensibilisation » paraît être plus indiqué, puisqu'il ne s'agit pas d'un état qui remplace de façon définitive l'état d'anaphylaxie, mais d'un état d'insensibilité passagère qui fera place de nouveau à l'état anaphylactique.

En effet, en antianaphylaxie on ne produit autre chose que la désensibilisation d'un organisme qui a été sensibilisé pour une albumine étrangère; lors d'une deuxième injection faite au moment convenable, il ne se produit, chez les animaux ainsi préparés, aucun trouble, comme s'il s'agissait d'animaux non sensibilisés (témoins).

Dans la suite, les termes « désensibilisation » et « anti-anaphylaxie » seront employés avec la même signification.

Avant d'arriver à cette notion d'antianaphylaxie, nos idées

ont passé par des étapes différentes. Otto, Rosenau et Anderson, Gay et Southard, au cours de leurs premiers travaux sur l'anaphylaxie sérique du cobaye ont observé des phénomènes qui correspondaient déjà à l'antianaphylaxie.

Ils ont constaté, par exemple, que si l'on pratiquait une seconde injection de sérum de cheval avant l'installation de l'état anaphylactique chez le cobaye, c'est-à-dire vers le sixième ou huitième jour, ces animaux supportaient ensuite très bien, vers le douzième ou quinzième jour, une dose de sérum qui est mortelle pour les témoins.

Le même phénomène s'observe chez les cobayes qui, ayant échappé à la mort pendant le choc anaphylactique, reçoivent le lendemain ou 2-3 jours après, des doses plusieurs fois mortelles.

De plus, on a constaté que les cobayes ayant reçu 3 ou 4 injections de 5 cc. de sérum de cheval, dans l'espace de 24 jours, résistaient à des doses plusieurs fois mortelles pour les témoins (préparés par une seule injection de 0,01 de sérum Rosenau et Anderson).

Ces auteurs ont été ainsi amenés à pratiquer une sorte de vaccination en anaphylaxie, analogue à celle qu'on utilise pour vacciner un organisme contre une toxine ou un microbe.

Besredka et Steinhardt (76) ont démontré qu'il n'est pas nécessaire d'employer une telle quantité de sérum, ni d'attendre si longtemps pour rendre l'organisme réfractaire.

Une seule inecjtion de 5 cc. de sérum de cheval, faite dans le péritoine, le dixième jour après la sensibilisation de l'animal, suffisait pour que le lendemain, l'injection de 1/4 de cc. du même sérum, faite par voie intra-cérébrale laissât le cobaye complètement insensible.

Un cobaye sensibilisé qui serait mort après une deuxième injection de cette quantité dans le cerveau, peut supporter dans ces conditions, sans inconvénient, des quantités plusieurs fois plus fortes.

Guidé par cette idée, Besredka a produit le même phénomène par un autre procédé. En injectant *sous la peau* d'un cobaye déjà en état de réagir (le douzième jour), $1/20$ de cc. de sérum, il rendait l'animal insensible trois quarts d'heure plus tard à une ou deux doses mortelle introduites dans la veine ou dans le cerveau. Pourtant, la désensibilisation à ce moment n'est pas complète car, une quantité plus grande d'antigène produisait la mort de l'animal.

Si une heure après la première injection désensibilisante on injecte, toujours par voie sous-cutanée, $1/20$ ou $1/10$ de cc. de sérum et qu'on éprouve l'animal au bout d'une nouvelle heure, on constate que la désensibilisation, toujours incomplète, est pourtant plus marquée que dans les cas précédents. C'est ainsi que par des injections sous-cutanées répétées on peut, en peu de temps, désensibiliser complètement l'animal.

Besredka, en continuant ses recherches sur l'antianaphylaxie, a constaté qu'on peut obtenir la désensibilisation de l'animal très rapidement si on emprunte la voie intra-veineuse ou cérébrale.

Voici comment il procède : $1/20$ de cc. de sérum étant la dose minima mortelle pour le cobaye préparé, $1/60$ de cc. de ce même sérum injecté dans la veine jugulaire ne produira aucun trouble. On injecte donc au cobaye sensibilisé $1/60$ de cc. de sérum dans la veine : l'animal ne réagit pas ; quelques secondes plus tard, sans retirer l'aiguille, on injecte $1/40$ de cc. de ce même sérum ; l'animal reste tranquille ; 30 secondes

plus tard, on injecte à nouveau $1/20$ de cc., c'est-à-dire la dose minima mortelle : chose étrange, l'animal ne réagit pas davantage. Si nous injectons une minute plus tard $1/10$ de cc de ce même sérum et deux minutes après $1/4$ de cc., l'animal ne s'en ressent guère. 1 cc de sérum, c'est-à-dire plus de 20 doses mortelles, injecté une minute plus tard, est également inoffensif pour l'animal. Le cobaye ainsi préparé présente en cinq minutes une désensibilisation complète.

Ce procédé a été appelé par M. Besredka lui-même « procédé des doses subintrantes » et porte dans la pratique le nom de « méthode de Besredka ».

Les résultats sont les mêmes lorsque l'on emprunte la voie intra-cérébrale.

Nous voyons donc qu'on peut produire l'antianaphylaxie chez les animaux sensibilisés en se servant des voies intra-cérébrale, intra-veineuse, intra-péritonéale et sous-cutanée. Besredka a constaté (77) que les cobayes sensibilisés, auxquels on a administré par lavement, 24 heures auparavant, le sérum correspondant, résistent à une dose mortelle de sérum dans le cerveau. On peut arriver à vacciner également, mais d'une façon inconstante, par la voie buccale.

Jourevitch et Rosemberg (78) n'ont pu désensibiliser le cobaye par des instillations répétées dans le nez ou dans le sac conjonctival.

Marbé et Rachewski (89) ont rapporté des expériences dans lesquelles l'antianaphylaxie partielle était produite par scarification de la peau, chez les cobayes sensibilisés, avec un bistouri chargé de sérum.

La rapidité avec laquelle l'antianaphylaxie s'établit est

subordonnée, toutes choses égales; à la vitesse avec laquelle l'antigène passe dans la circulation.

On comprend que les quantités d'antigène qui vont se trouver dans la circulation après les premières injections des doses subintrantes, ne doivent pas dépasser la dose minima mortelle ou la dose minima anaphylactique, ce qui produirait le choc mortel ou des troubles anaphylactiques graves. Il est donc indispensable de connaître les doses mortelles minima, ou mieux celles qui provoquent les troubles anaphylactiques pour pratiquer l'antianaphylaxie sur des bases solides. En ce qui concerne les voies intra-veineuse et intra-cérébrale, ces facteurs sont faciles à préciser; il en est autrement en ce qui concerne les voies intra-péritonéale et sous-cutanée.

Pour ces voies on ne cherchera pas la dose minima mortelle mais la dose minima anaphylactique. La moitié de cette dose minima suffira, pour qu'après un délai plus ou moins long, en comparaison avec ce qu'on obtient par la voie intra-veineuse, la dose minima anaphylactique reste sans résultat. Il suffira ensuite de pratiquer après le délai nécessaire, des injections croissantes pour produire une anti-anaphylaxie solide.

Les doses désenibilisantes seront plus grandes pour la voie sous-cutanée, moins grandes pour la voie intra-péritonéale et encore moins grandes pour les voies intra-veineuse et intra-cérébrale; mais ces doses seront toujours trois ou quatre fois inférieures à la dose minima mortelle correspondante.

Ce que nous venons de dire est vrai pour les animaux sensibilisés avec 0,01 cc. de sérum de cheval.

On peut se demander si le mode de préparation de l'ani-

mal au point de vue anaphylactique n'exerce pas une action sur la dose minima désensibilisante?

Il est en effet aujourd'hui bien établi, par de nombreuses expériences, tant anciennes que récentes (Gay et Southard, Rosenau et Anderson — Arthus, 79; Richard Weil, 49) que les animaux préparés avec des quantités fortes de sérum, réagissent faiblement aux faibles doses d'épreuve et fortement pour les doses fortes.

La dose minima mortelle s'élevant, la dose minima désensibilisante doit monter aussi, suivant la loi que nous avons mentionnée plus haut.

C'est un point dont la connaissance est capitale pour l'application pratique de l'antianaphylaxie. Nous reviendrons plus tard sur l'explication de ces phénomènes.

L'antianaphylaxie peut être produite non seulement chez les animaux anaphylactisés activement, mais aussi chez ceux en état d'anaphylaxie passive et d'anaphylaxie tissulaire; c'est donc un phénomène général (Besredka, 80).

Les recherches sur l'antianaphylaxie nous apprennent des faits intéressants en ce qui concerne le phénomène local observé par Arthus chez le lapin.

Les expériences de Grineff, Manoukine et Potiralowski, (81-82) montrent que le lapin injecté à plusieurs reprises avec le sérum de cheval peut ne pas présenter des phénomènes locaux si, avant chaque injection, on produit chez lui l'état antianaphylactique.

Ces savants réussissaient à prévenir l'œdème local en pratiquant la veille de l'injection sous-cutanée, de petites injections intra-veineuses de sérum de cheval. Si ces petites doses sensibilisantes sont injectées sous la peau, au lieu de la

veine, on n'évite pas les réactions locales. On peut donc par un traitement général empêcher cette réaction, alors qu'un traitement local reste sans effet.

Besredka a étudié l'action de la chaleur sur le pouvoir vaccinant du sérum (75 et 85).

Trois portions différentes de sérum sont chauffées à 76°5, 89° et 95°. Le sérum chauffé à 76°5 provoque le choc mortel chez les cobayes sensibilisés; les sérums chauffés à 89° et 95° ne produisent pas de troubles ou ne produisent que des troubles légers.

Les cobayes ayant résisté à ces injections de sérum chauffé ont été éprouvés deux jours plus tard avec le sérum non chauffé. Tous ont été désensibilisés partiellement par la première injection, puisqu'ils ont pu supporter la dose mortelle. Ils ont présenté des troubles inégaux : ceux qui ont réagi plus fortement à la première injection toxique ont moins réagi à la seconde et vice-versa.

D'après Kraus et Volk (88) des quantités considérables de sérum (jusqu'à 200 cc chez le chien) chauffé à 90 — 100° ne produisent pas l'antianaphylaxie chez les animaux sensibilisés.

A l'époque où le mécanisme de l'anaphylaxie était encore discuté, Besredka a cru que les cobayes sensibilisés par le moyen décrit plus haut, revenaient à l'état normal puisqu'éprouvés à différents moments par la dose minima mortelle, soit dans la veine, soit dans le cerveau, ces animaux résistaient comme des animaux neufs, Besredka considérait donc un animal sensibilisé, comme un animal neuf, au moins pendant plusieurs mois.

D'après Gay et Southard (86) les cobayes traités par la

méthode des injections subintrantes, sont désensibilisés, mais cet état d'antianaphylaxie n'est pas définitif, ni même de longue durée, comme le pensait Besredka. En effet, éprouvés plus tard, et même à plusieurs reprises, à un mois environ d'intervalle par voie intra-péritonéale avec des quantités élevées de sérum, ces cobayes réagissent faiblement, mais nettement, à chaque injection d'épreuve.

Otto a constaté la même chose : un mois ou deux plus tard les cobayes deviennent hypersensibles (87).

Nous rapprochons ces faits de ce que l'on constate lors des injections de sérum en masse et à plusieurs reprises chez les cobayes. Nous avons vu que ces cobayes présentent une certaine désensibilisation puisqu'ils ne réagissent que faiblement à la réinjection, et nous nous sommes demandé s'il ne s'agit pas dans les deux cas d'un seul et même phénomène.

Comment comprendre que dans les expériences de Besredka, l'animal semblait être désensibilisé pendant un laps de temps considérable (cinq à six mois) alors que Gay et Southard aboutissent à des résultats si différents?

La discordance nous semble ne pouvoir s'expliquer que d'une seule façon : Besredka éprouvait ses animaux par voie intra-cérébrale ; l'injection déchaînante comportait donc toujours une quantité très faible de sérum, alors que les animaux avaient reçu, lors des injections désensibilisantes, de grandes quantités d'antigène ; or d'après ce que nous avons vu de tels animaux ne pouvaient réagir qu'à des doses relativement importantes et c'est cette dernière condition qui était réalisée dans les expériences de Gay et Southard.

Une preuve de ce que ces animaux sont sensibles est donnée par le fait suivant : il suffit de remplacer le sang de

ces animaux considérés comme normaux, par du sang de cobaye neuf, pour qu'ils réagissent en présentant les symptômes du choc anaphylactique classique.

La durée de l'état d'antianaphylaxie est fonction de la quantité d'antigène utilisée pour la désensibilisation.

On peut se demander si la faible toxicité de l'antigène introduit lors de l'injection d'épreuve (par voie sous-cutanée ou intra-péritonéale) ne s'explique pas par des phénomènes analogues à ceux qui déterminent l'antianaphylaxie.

Très souvent on assiste aux symptômes légers avec une dose qui serait certainement plusieurs fois mortelle, si elle était injectée par voie intra-veineuse ou intra-cérébrale. Pourquoi, en nous servant des voies sous-cutanée ou intra-péritonéale, pouvons-nous utiliser des doses si élevées d'antigène en comparaison avec celles introduites par voie intra-vasculaire, les conditions de sensibilisation étant les mêmes ?

En effet : lorsque nous injectons deux cc. de sérum de cheval par voie sous-cutanée, ou un cc. par voie intra-péritonéale, chez les animaux sensibilisés, il ne se produit aucune manifestation morbide. On a pourtant injecté des quantités de sérum supérieures, dans le premier cas de 80 fois, dans le second de 40 fois à la dose minima mortelle.

L'explication est simple ; le sérum injecté sous la peau ou dans le péritoine ne pénètre dans la circulation que lentement. A chaque instant donné, il passe dans le sang en quantité infime. La première quantité de sérum qui arrive dans le sang est sûrement inférieure à la dose minima mortelle, autrement, nous assisterions à un choc anaphylactique tel que l'on observe lorsqu'une dose minima mortelle est introduite par voie intra-veineuse. La quantité d'albumine ab-

sorbée augmentant d'une façon lente et continue, les résultats ne peuvent être que ceux que nous produisons quand nous nous servons du procédé des doses subintrantes, par voie intra-veineuse : l'animal se désensibilise. A un certain moment, la quantité de sérum introduite dépasse sensiblement la dose mortelle, mais l'animal étant désensibilisé, cette quantité n'arrive pas à produire le choc anaphylactique.

L'animal est donc désensibilisé si la quantité de sérum égale la dose toxique (1/20 de cc.) n'arrive pas dans la circulation trop rapidement.

Pour que l'accumulation de la dose toxique dans le sang soit rapide, on doit injecter par voie sous-cutanée et intra-péritonéale, des quantités très supérieures à la dose toxique pour deux raisons.

1° La surface d'absorption doit être aussi grande que possible ;

2° L'irritation mécanique locale agissant sur les nerfs et les vaisseaux locaux, est ainsi mieux réalisée ; l'activation de la circulation et la vaso-dilatation favorisent l'absorption en masse. L'organisme, dans ces conditions, n'aura pas le temps de se désensibiliser, il se trouvera rapidement en présence de la quantité minima anaphylactique ou mortelle et réagira par le choc anaphylactique.

Quoique Besredka ait bien distingué l'antianaphylaxie de la diminution de la sensibilité cellulaire par des anesthésiques, une confusion s'est produite depuis, et le phénomène observé dans ce dernier cas fut confondu très souvent, avec l'anti-anaphylaxie.

Supposant que l'anaphylaxie est due à une sensibilité cellulaire exagérée, Roux et Besredka se sont demandés, si en

supprimant celle-ci par les anesthésiques, ils ne protégeraient pas les animaux sensibilisés. Et de fait, les animaux anesthésiés par l'éther étaient capables de supporter une ou deux doses mortelles. Si, au cours de l'expérience, l'apport de l'anesthésique cesse, l'animal se réveille et se comporte comme les témoins sensibilisés.

Si importante que soit l'action des anesthésiques, son assimilation à l'antianaphylaxie nous paraît injuste. Les différences entre l'antianaphylaxie et l'action des anesthésiques sont multiples et rien ne permet d'assimiler l'insensibilité provisoire due à un produit chimique au phénomène biologique qu'est l'anaphylaxie.

Les premières observations de Rosenau et Anderson, ainsi que celles d'autres auteurs, portant sur l'état réfractaire qui s'établit à la suite d'injections répétées de grandes quantités de sérum, ainsi qu'après une seule injection pendant la période pré-anaphylactique, ne semblent pas devoir entrer dans le cadre de l'antianaphylaxie. En effet, les recherches récentes montrent que l'état d'insensibilité n'est qu'apparent; les expériences sur les animaux soumis à une saignée, ainsi que celles sur les muscles dépourvus de sang *in-vitro*, prouvent qu'en réalité l'animal est en état anaphylactique.

Il s'agissait dans les recherches de Rosenau et Anderson d'un état d'anaphylaxie masquée, mais non un état d'antianaphylaxie véritable.

Nous arrivons par conséquent à la conclusion que la notion d'antianaphylaxie proprement dite, c'est-à-dire celle d'un état qui fait suite à l'état anaphylactique, et qui est provoqué par le procédé des doses subintrantes, se ramène aux cas observés et bien délimités, en premier lieu, par Besredka.

Il ne faut pas confondre avec cette antianaphylaxie vraie, les divers états qui lui ressemblent plus ou moins.

L'antianaphylaxie, comme l'anaphylaxie, présente une spécificité rigoureuse. L'animal qui est sensibilisé par du sérum de cheval doit, pour être mis en un état d'antianaphylaxie, être traité par des doses subintrantes de même sérum.

Cette spécificité s'observe non seulement dans les cas où l'animal est sensibilisé avec un seul antigène, mais aussi dans ceux où deux ou trois antigènes sont employés ensemble. Dans ces cas, on peut antianaphylactiser l'animal pour l'un des antigènes, sans que l'état anaphylactique soit atteint pour les autres.

Ayant sensibilisé des cobayes avec du sérum de cheval et de l'albumine d'œuf, Lumière et Couturier (90) ont constaté pourtant, que si on désensibilise l'animal pour l'albumine, il réagit moins fortement aussi vis-à-vis de l'albumine de sérum; toutefois, réinjecté 20 heures plus tard avec du sérum de cheval, il réagit à cette injection comme les témoins.

Friedberger et ses collaborateurs sont arrivés aux mêmes résultats. Opitz et Preusse (91) ont constaté, eux aussi, qu'en désensibilisant pour l'un des deux antigènes, on désensibilise dans une grande mesure pour l'autre. Dans ce cas, probablement, comme dans celui de Lumière, il aurait suffi d'attendre un certain temps pour que le fonctionnement des cellules soit redevenu normal, de manière qu'elles pussent réagir à la seconde injection de l'antigène.

CHAPITRE VII

ANAPHYLAXIE TISSULAIRE

Nous étudierons dans ce chapitre la contribution récente apportée à la connaissance de l'anaphylaxie par la considération des réactions cellulaires in-vitro. Cette étude est d'autant plus intéressante qu'elle semble fournir l'explication grosso-modo, mais véritable de l'anaphylaxie.

L'anaphylaxie de tissu provenant d'un organisme sensibilisé a été réalisée pour la première fois par Schultz (50). On sait depuis longtemps que dans certaines conditions de milieu et de température, un muscle ou un groupement cellulaire quelconque peut conserver ces fonctions vitales (métabolisme, nutrition et énergie vitale) pendant un certain temps en dehors de l'organisme. Le muscle garde sa fonction de contractilité intacte, et c'est de ce fait que Schultz s'est servi pour étudier l'effet produit par l'antigène ayant servi à la sensibilisation.

Des cobayes sensibilisés avec 0,01 cc de sérum de cheval 15 ou 20 jours avant, sont endormis à l'éther. Après ouverture de la paroi abdominale, Schultz excise 20 à 30 cm d'in-

testin grêle qu'il transporte aussitôt dans un bain salin de 32 à 34°, pourvu d'un apport d'oxygène continu. Ce bain est composé de:

Na CL.	0,85 %
K CL.	0,025
Ca CL.	0,023
Na HCO ₃	0,02
Dextrose	0,1

Plongée dans ce liquide, la partie excisée de l'intestin grêle garde ses mouvements péristaltiques. Schultz a constaté que si l'on ajoute au liquide du bain des quantités variables de sérum de cheval, le muscle sensibilisé présente aussitôt une forte contraction; le myogramme se lève rarement à moins de 38 à 40 m/m en hauteur et dans quelques cas même à 118 m/m.

Quelquefois le muscle reste dans un état de tonus pendant un temps plus ou moins long; le plus souvent, le segment intestinal se relâche et la courbe retourne au niveau initial, en 8 à 10 minutes. Le sérum de cheval produit également une certaine contraction de l'intestin chez l'animal neuf, mais celle-ci est beaucoup moins accusée que dans le cas précédent.

Schultz a fait ensuite (51) des observations intéressantes sur l'état anaphylactique, en se servant toujours de la méthode graphique. La réaction musculaire ne se produit qu'après le 12^e jour qui suit l'injection sensibilisante. Les cobayes qui avaient été injectés avec des doses répétées de sérum de cheval montrent aussi une hyper-sensibilité musculaire par la méthode graphique. Il en résulte que les cellules de l'animal sont en état d'hypersensibilité alors que l'organisme entier paraît immunisé par ces injections répétées.

Les expériences de Schultz ont été reprises par Dale. Mais ce sont surtout les belles expériences de Richard Weil qui nous donnent une idée exacte de l'anaphylaxie tissulaire. Ces savants ont étudié l'anaphylaxie et toutes ses modifications (an-tianaphylaxie, état réfractaire, anaphylaxie passive) sur le muscle utérin. La description détaillée de l'appareil employé pour le bain salin à température constante et l'apport continuuel de l'oxygène est donnée par Dale et Zaidlan. ().

La solution de Locke-Ringer employée avait la composition suivante.

Na CL.	9
K CL	0,42
CaCl ₂	0,24
Dextrose	1,00
Na HCO ₃	0,5

Pour un litre
d'eau distillée pure
(la teneur en Ca. était variable)

L'utérus de cobaye vierge est lavé dans la solution de Ringer, jusqu'à ce que le liquide sortant de cet organe reste clair. Pour rendre cette opération plus rapide, on saigne l'animal à blanc auparavant; après quoi on transporte l'utérus dans le bain salin.

1° *Réaction de l'utérus normal ou sensibilisé par le sérum de cheval.* — Lorsque l'utérus provenant d'un cobaye sensibilisé par 0,005 cc de sérum de cheval, est mis en contact avec la solution de Ringer, contenant 1/500 de sérum de mouton ou de chat, on ne constate aucune réaction. Le muscle reste au repos. Si on remplace la solution de Ringer par un liquide neuf et que l'on ajoute 1/2500 de sérum de cheval, le muscle

utérin répond par une forte contraction (fig. 1). Cette réaction utérine ne s'observe pas dans les expériences de Dale, quand le taux de sérum de cheval dans le liquide de Ringer descend au-dessous de 1: 1.000.000. Les expériences de Schultz montrent, au contraire, que le muscle utérin sensibilisé ou non, réagit toujours; mais, les doses de sérum qu'il faut employer dans ce dernier cas sont très élevées. Le même phénomène s'observe in-vivo, car nous avons vu que le sérum sanguin a une toxicité propre pour l'animal normal. La réaction produite par le sérum dans l'utérus normal est donc due à la to-

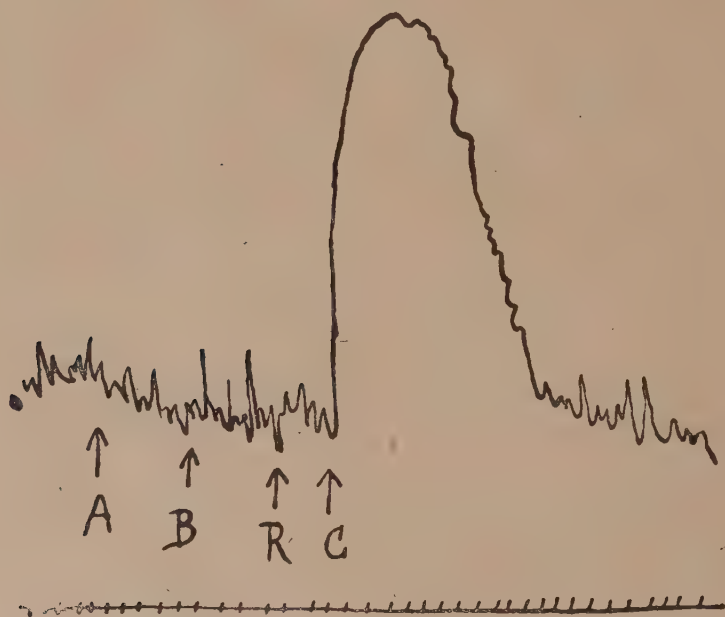


Fig. 1. — Utérus appartenant à un cobaye sensibilisé il y a 15 jours avec 1/200 de cc. du sérum de cheval. — A, sérum de mouton. — B, sérum de bœuf. — R, lavage avec le liquide de Ringer. — C, sérum de cheval.

xicité du sérum pour les cellules ; pour cette raison, il faut des concentrations très fortes de sérum pour la provoquer.

Des cobayes sensibilisés avec deux ou trois sérums d'espèces différentes, injectés séparément ou mélangés, en une seule ou en plusieurs injections, vont-ils présenter une réaction spécifique pour chaque antigène ? Dale (107), qui a cherché cette spécificité, a constaté que l'utérus de tels animaux réagissait chaque fois qu'un nouvel antigène venait d'être ajouté au liquide de Ringer. Il existe donc une sensibilité pour tous les antigènes employés (fig. 2). Pourtant, la contraction n'é-

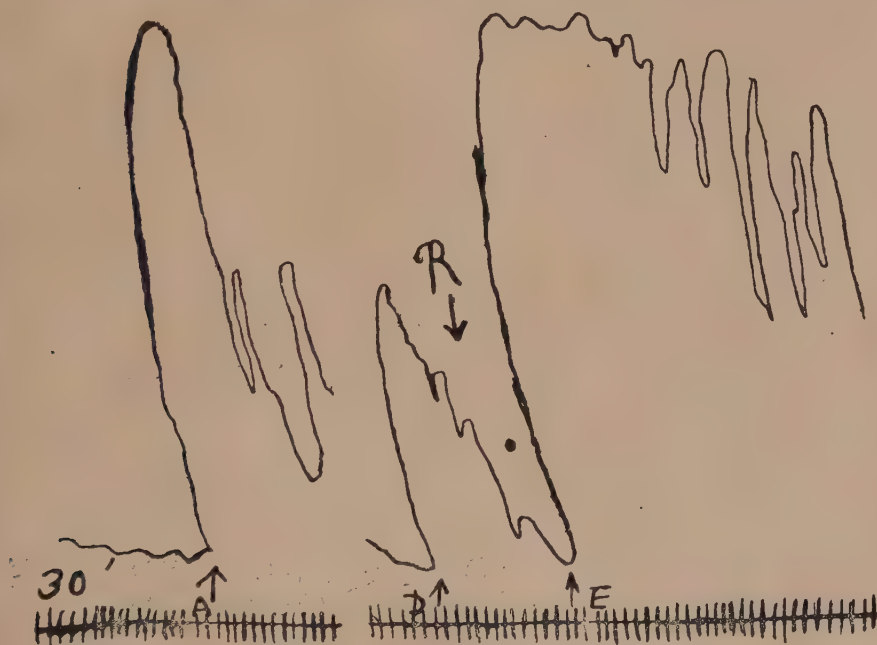


Fig. 2. — Cobaye sensibilisé avec 1/50 de cc. d'albumine d'œuf 1/100 de sérum de cheval et 1/100 de sérum de mouton il y a 20 jours. — A, l'utérus mis en contact avec le sérum de cheval ; D, l'utérus mis en contact avec l'albumine d'œuf ; E, l'utérus mis en contact avec le sérum de mouton.

tait pas la même pour tous les antigènes; chaque fois que l'utérus avait répondu pour l'un d'eux, il ne répondait plus, si l'on le mettait en présence des mêmes antigènes, tandis que le contact avec un nouvel antigène provoquait une nouvelle contraction, mais moins forte.

Que se passe-t-il pendant la période d'incubation de l'état anaphylactique? Le muscle utérin ne répond pas avant le 8 jour; vers cette époque, une grande dose d'antigène (inférieure à la dose toxique) provoque une réaction très légère. La réaction est plus forte vers le 10^e jour; elle atteint son maximum pour des quantités faibles d'antigène vers le 14^e jour (fig. 3 Dale, 107).

Il en résulte que les phénomènes observés avec les muscles utérins ou autres, sont des phénomènes spécifiques dus à un état spécial de la cellule organique.

Le muscle utérin répond à l'antigène sérique:

1^o Quand il a été préalablement sensibilisé par le même sérum.

2^o Quand cette sensibilisation a été pratiquée au moins 10 jours avant.

3^o Quand on le met en contact avec l'antigène par lequel il avait été sensibilisé (spécificité).

4^o Après une première réaction, le muscle utérin ne réagit plus au même antigène (antianaphylaxie). Une nouvelle réaction peut être observée avec un autre antigène, si l'animal a été sensibilisé auparavant par plusieurs antigènes.

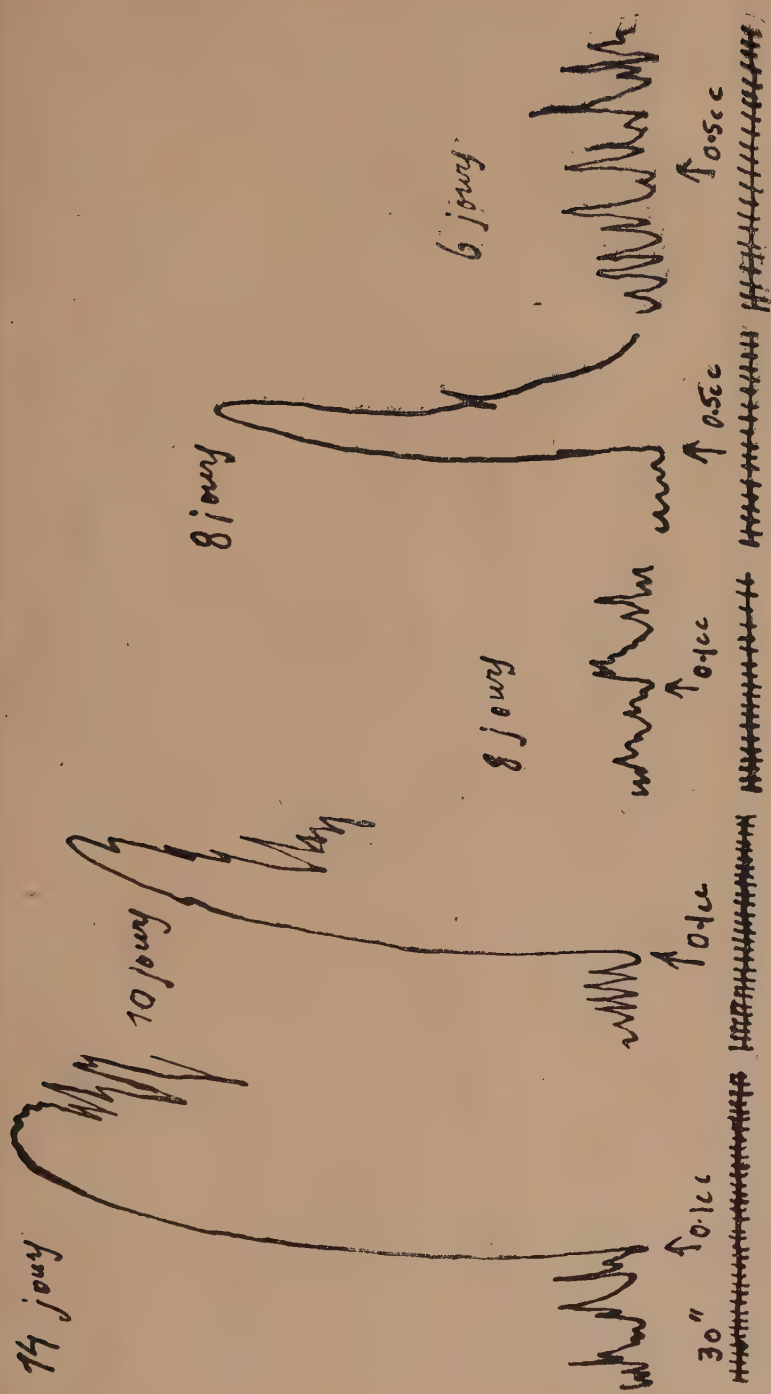


Fig. 3. — Cobayes sensibilisés avec 1/200 de cc. de sérum de cheval. — L'utérus mis en contact avec le sérum de cheval à des intervalles variants.

II. — *Réaction de l'utérus de cobayes passivement anaphylactisés avec le sérum de lapin anti-cheval ou anti-mouton.*

Nous avons vu dans le chapitre consacré à l'anaphylaxie passive que les cobayes passivement sensibilisés par l'introduction d'anticorps anaphylactiques provenant d'un autre animal réagissent par un choc anaphylactique vis-à-vis de l'antigène spécifique. Si l'intervalle entre l'injection déchaînante et l'injection des anticorps est assez long (en dehors de la question d'absorption), Richard Weil a vu que l'utérus des cobayes passivement anaphylactisés ne réagissait à coup sûr que 24 heures après l'introduction de l'anticorps anaphylactique. L'utérus des cobayes tués 5, 10 ou même 20 heures après l'introduction de ces antigènes ne réagit pas ou ne réagit que faiblement:

Pour prouver que la question de l'absorption n'était pas en jeu, dans ces résultats, Weil injecte dans les veines de cobayes neufs la même quantité d'anticorps anaphylactiques.

L'utérus de ces cobayes est extrait 25 minutes, 1 et 2 heures plus tard: aucun des utérus examinés ne réagit. Les mêmes résultats ont été obtenus pour l'utérus des cobayes ayant reçu une très forte dose d'anticorps anaphylactiques par voie intra-veineuse. Quel que fut le procédé employé, un certain temps devait s'écouler avant que l'état anaphylactique ne fut installé.

Nous avons vu dans le chapitre consacré à l'anaphylaxie passive que cet état est éphémère, puisque 10, 15 jours plus tard (suivant la dose employée) l'organisme n'est plus sensible à l'antigène correspondant. Ayant suivi ce phénomène par la méthode de la réaction musculaire in-vitro, Richard Weil (109) a obtenu des résultats semblables. L'utérus des cobayes prépa-

rés passivement, réagit pendant les premiers jours par une contraction forte aux doses minimales d'antigène (0,01 cc %). Vers le 9^e ou 10^e jour, cette contraction peut encore être observée, mais elle est très affaiblie et ne se manifeste que pour des quantités d'antigène considérables. Il arrive un moment où la contraction utérine est complètement abolie (15 jours).

Parallèlement à la disparition de l'anticorps introduit avec l'antisérum hétérologue, nous avons constaté que l'animal produisait un nouvel anticorps anaphylactique correspondant au sérum hétérologue employé pour produire l'anaphylaxie passive. Weil a démontré que l'utérus des animaux qui ne réagissent pas vis-à-vis de l'antigène initial (sérum de cheval, par exemple), réagissent très fortement vis-à-vis du sérum de lapin employé comme porteur d'anticorps.

Il a observé, en plus, que pendant la période de diminution de l'état d'anaphylaxie passive (8 ou 10^e jour), l'utérus répond par une contraction faible, il est vrai, mais qui ne se manifeste que vis-à-vis des deux antigènes (sérum de cheval et sérum de lapin).

Weil s'est demandé ensuite si la sensibilité utérine augmente avec l'accroissement de la quantité d'anticorps introduite dans l'organisme. Lorsque l'apport d'anticorps est inférieur à l'unité minima sensibilisante, l'utérus répond, comme on pouvait le prévoir, par une contraction qui devenait plus faible, au fur et à mesure que diminuait le taux d'anticorps introduits. Que se passe-t-il si nous employons, au contraire, des doses supérieures à l'unité minima sensibilisante ?

Les expériences démontrent que l'introduction d'une quantité d'anticorps anaphylactique supérieure à un certain taux limite ne modifie pas la sensibilité de l'utérus de cobaye. A

partir d'un certain taux, la cellule utérine se trouve en quelque sorte saturée.

Un fait intéressant a été observé par Dale (107). Ce savant a pu mettre en état anaphylactique des utérus de cobayes neufs par le contact prolongé de ces organes avec l'anticorps anaphylactique. Voici le procédé employé: l'utérus de cobaye neuf est plongé dans un bain salin; on ajoute 10 à 20 % de sérum de cobaye sensibilisé avec le sérum de cheval; on regarde si l'utérus ainsi imprégné, et puis lavé avec le liquide de Ringer, réagit vis-à-vis du sérum correspondant. Un contact de une à deux heures de l'utérus avec l'anticorps anaphylactique, ne suffit pas pour faire réagir l'utérus à la présence de l'antigène. Il faut une immersion de plus de trois heures; dans ces conditions, une solution de 1/500 de sérum antigène produit une contraction utérine assez forte. Après lavage et nouveau contact avec l'antigène correspondant, l'utérus ne répond plus.

On peut donc réaliser une sensibilisation in-vitro du muscle utérin: celle-ci présente tous les caractères de l'état anaphylactique que nous connaissons.

III. — *Réaction de l'utérus de cobaye en état réfractaire et en état d'anaphylaxie.* — Ayant examiné l'utérus appartenant à des cobayes injectés à plusieurs reprises avec de fortes doses de sérum de cheval, donc en état « réfractaire » vis-à-vis de plusieurs doses minima mortelles et d'antigène correspondant, Dale (107) a constaté que ces utérus réagissaient de la même manière que l'utérus de l'animal en état d'anaphylaxie.

Le fait a été confirmé par Weil (109). Cette circonstance

vient confirmer notre point de vue que les cobayes présentant une certaine insensibilité vis-à-vis d'antigène correspondant, ne peuvent pas être considérés comme des animaux en état anti-anaphylactique, mais bien en état *d'immunité*. Si nous prenons maintenant des cobayes préparés et désensibilisés par le procédé des doses subintrantes (méthode de Bersredka), l'utérus de ces cobayes ne réagit plus à l'addition de l'antigène correspondant. Nous avons déjà dit que le même phénomène s'observe in-vitro sur l'utérus sensibilisé, après un premier contact avec l'antigène correspondant. Ayant réagi, l'utérus ne répond plus à un deuxième contact, même lorsque celui-ci a lieu quelques heures plus tard : il est sensibilisé et désensibilisé in-vitro.

Weil a cherché systématiquement la sensibilité anaphylactique de l'utérus appartenant à des cobayes dont la désensibilisation n'était pas complète. On a vu au chapitre traitant de l'anaphylaxie, que si on injecte par voie intra-veineuse 1.80 de cc puis, 1/40 cc de sérum de cheval (dose minima mortelle) à un cobaye sensibilisé, on ne constate pas de troubles. Le cobaye n'est pourtant pas à ce moment, complètement désensibilisé, puisqu'une nouvelle injection de 1/4 ou 1/2 cc de sérum de cheval peut lui être fatale. Weil a montré que le sérum de ce cobaye en état de sensibilisation partielle, peut sensibiliser un cobaye neuf. Il y a donc encore des anticorps anaphylactiques libres dans son sérum. L'utérus de ce cobaye réagira aussi, moins fortement il est vrai, quand on le mettra en contact avec le sérum de cheval; il y a donc une désensibilisation partielle du muscle utérin également.

Ce savant a étudié l'état anti-anaphylactique du muscle utérin de cobayes passivement sensibilisés et désensibilisés

ensuite par le procédé que nous connaissons. Les résultats obtenus étaient les mêmes que ceux indiqués plus haut.

L'anaphylaxie tissulaire a été étudiée non seulement sur l'intestin, le poumon et l'utérus du cobaye; un certain nombre de travaux portent sur la sensibilité du cœur vis-à-vis du sérum provenant d'un animal sensibilisé ou non.

D'après Launay (117), le cœur isolé d'un cobaye neuf peut continuer à battre 15 ou minutes seulement dans le liquide Locke-Ringer, pour s'arrêter ensuite; l'addition à ce liquide de 2,5 % ou 5 % de son volume de sang de bœuf ou de cheval frais défibriné, permet au cœur de battre longtemps en renforçant en même temps le tonus du muscle cardiaque. Si le cœur appartient à un animal anaphylactisé (cobaye, lapin), son activité présente des modifications qui correspondent à un véritable choc anaphylactique. (Launay, 118-119).

Après l'addition de sérum au liquide, on constate une phase très courte de tachycardie et une augmentation de l'amplitude des contractions. Une minute plus tard, survient un ralentissement brusque des battements du cœur, tandis que l'amplitude reste la même ou s'accroît; puis, l'amplitude diminue, les poussées diastoliques augmentent et la bradycardie est au maximum; le cœur souvent s'arrête en diastole. Le même sérum exerce donc sur le cœur sensibilisé une action dépressive, contraire à l'action tonique qu'il exerce sur le cœur normal.

Mais, si le cœur ne s'est pas arrêté pendant le choc qu'il vient de subir, il reprend peu à peu ses battements, tout en restant plongé dans la solution de Locke-Ringer contenant la même proportion de sérum, et revient à l'état antérieur.

Un tel cœur se montre insensible pour une nouvelle excitation du même sérum: il est donc désensibilisé.

A. Leyton, H. Leyton, S. Sowton (120-121) et Heymans (122) ont obtenu des résultats comparables.

L'étude de l'anaphylaxie sur des muscles en dehors de l'organisme, a contribué beaucoup à éclairer la question de l'anaphylaxie et de son mécanisme. L'ensemble de ces recherches constitue une des plus belles pages de nos connaissances sur l'anaphylaxie.

CHAPITRE VIII

MÉCANISME ET THÉORIES DE L'ANAPHYLAXIE SÉRIQUE

Le court exposé que nous venons de faire nous a montré que l'injection d'un antigène (sérum dans notre cas) a pour conséquence la production d'un anticorps spécifique qui se développe suivant les lois générales et présente les caractères que nous avons appris à connaître en matière d'immunité. (Incubation, dépendance de la quantité d'antigène, caractères physiques, transmissibilité passive, neutralisation etc...).

Par contre, au point de vue des effets produits, l'anticorps déterminant les phénomènes d'anaphylaxie semble différer totalement de ceux que nous observons en immunité. En effet, en matière d'immunité, on attribue au mot « anticorps » une propriété préservatrice contre la substance qui en a déterminé la production (antigène). Bien que les savants ne soient pas d'accord sur ce point, on peut généralement dire qu'il s'agit d'une neutralisation ou plutôt d'une protection de l'organisme vis-à-vis d'un antigène qui pourrait être nuisible pour celui-ci.

En anaphylaxie, nous assistons à un phénomène différent. Nous injectons un antigène (sérum). L'organisme fabrique des

anticorps pour cet antigène. Mais, cette fois, au lieu de préserver l'organisme vis-à-vis de l'antigène qui, du reste, pourrait ne pas être nuisible pour l'animal neuf, cet anticorps produit au contraire un ébranlement si profond de l'organisme par son union avec l'antigène que celui-ci succombe.

Ce qui est plus étonnant encore, c'est que cet anticorps qui peut ainsi provoquer la mort de l'organisme, peut aussi, dans d'autres circonstances, remplir des fonctions préservatrices immunisantes. Voilà les faits. Comment peut-on les expliquer ?

Presque tous les savants qui se sont occupés de l'anaphylaxie, ont cherché à donner une explication de ce phénomène, vraiment paradoxal. Nous ne pouvons discuter que les théories les plus généralement admises et qu'on peut diviser en trois groupes :

1°) Celles qui conçoivent l'anaphylaxie comme résultant d'une intoxication de l'organisme par un poison que produit l'union de l'anticorps et de l'antigène,

2°) Celles d'après lesquelles le choc anaphylactique résulte d'une action mécanique sur certains organes (nerfs etc,...) consécutive à une perturbation humorale, produite par l'union de l'anticorps et de l'antigène correspondant.

3°) Celles enfin, pour lesquelles l'anaphylaxie se ramène à une réaction cellulaire résultant de la modification de l'équilibre par l'union de l'anticorps et de l'antigène dans la cellule même.

D'après les théories du dernier groupe, la perturbation organique commencerait par la cellule et ne ferait que se refléter dans les changements humoraux.

Celles-là sont donc des théories humorales, celles-ci des théories cellulaires.

1° — THEORIES HUMORALES. — a) Formation du poison. Dès ses premiers travaux sur l'anaphylaxie, Richet, a pensé qu'il s'agit d'une intoxication de l'organisme produite par un poison qu'il a appelé *apotoxine* et qui se formerait par l'union de l'anticorps *toxogénine* avec l'antigène.

Toxogénine + antigène = apotoxine

et il a comparé la formation de ce poison avec celle de l'acide cyanhydrique qui se dégage sous l'action de l'amygdaline sur l'émulsine. Ce savant n'a pu réaliser d'expérience nette démontrant la formation *in-vitro* de ce poison. Quelques expérimentateurs croient avoir réussi à produire un poison tel que Richet l'a imaginé, mais leurs expériences ont été critiquées sévèrement. La façon de voir de Richet manque d'une base expérimentale et c'est pourquoi elle est restée une théorie, sans plus. En effet, pour admettre l'intoxication par un poison, il faut pouvoir saisir ce poison *in-vivo* ou *in-vitro*.

Or, nous savons aujourd'hui que : 1° le sang d'un animal en proie au choc anaphylactique, transfusé à un animal neuf, est complètement inoffensif. Ce fait a du reste été reconnu par Richet lui-même, qui admettait que le poison était détruit au fur et à mesure de sa production. C'est un poison bizarre et Besredka se demande bien judicieusement s'il est bien utile de tenir compte de ce poison fantôme ; — 2°) par le mélange de l'antigène et de l'anticorps *in-vitro* il ne se produit pas de substance toxique et les cas qui ont été invoqués sont très discutables.

Plus tard, Richet a invoqué les expériences de Frieberger

à l'appui de son point de vue. Tout en s'écartant un peu de la théorie de Richet, Friedberger (1910-148), en effet, admet le même mécanisme général. Ce qui est plus important, Friedberger apporte des preuves expérimentales : en mélangeant la précipitine (anticorps) provenant d'un animal préparé avec du sérum ou une albumine quelconque, avec l'antigène correspondant (précipitogène) et de l'alexine (sérum frais de cobaye) on obtient, après centrifugation, un liquide surnageant qui est très toxique (anaphylatoxine). Injecté dans les veines d'un cobaye neuf, ce liquide provoque des accidents anaphylactiques. Nous avons donc : anticorps + antigène + alexine = anaphylatoxine.

On n'a pas tardé à répéter ces expériences qui ont confirmé les faits invoqués par Friedberger.

Poursuivant ses recherches, cet auteur a constaté que l'anaphylatoxine ainsi préparée et injectée chez le cobaye neuf ne produit pas une chute de la teneur en alexine ; contrairement à ce qui se passe pendant le choc anaphylactique dont cette chute est un des symptômes.

Cela s'explique, d'après Friedberger, par le fait que l'anaphylatoxine produite *in-vitro* a déjà absorbé l'alexine nécessaire à sa formation : elle n'absorbe donc pas celle de l'animal éprouvé. D'autre part, le sérum frais de cobaye ajouté au mélange précipitogène, plus précipitine, ne produit pas d'anaphylatoxine s'il a été préalablement chauffé à 55° (destruction de l'alexine).

Se basant sur ces faits, Friedberger considère l'alexine comme indispensable à la production de l'anaphylatoxine, soit *in-vitro*, soit *in-vivo*.

Peu après des savants ont produit l'anaphylatoxine avec

des corps microbiens. Un mélange de corps microbiens avec l'alexine donne lieu à de l'anaphylatoxine; mais cette question qui a été longuement discutée et étudiée n'entrant pas directement dans notre sujet, nous ne nous y arrêtons pas.

Besredka et Strôler (150-149) en essayant de produire l'anaphylatoxine du bacille typhique ont observé un phénomène extrêmement intéressant : l'addition à un tube de gélose ordinaire (milieu de culture) nonensemencée, de sérum de cobaye frais produit, 24 heures après, une substance toxique analogue à l'anaphylatoxine. Une deuxième addition de sérum frais de cobaye à ce même tube de gélose ne produit plus cette anaphylatoxine : la gélose s'est épuisée. Cette toxicité a été attribuée par Besredka et Strôbel à la peptone contenue dans le milieu de culture (gélose).

Ensuite, Bordet (165, 152) a produit l'anaphylatoxine en mélangeant une solution de gélose à 0,5 % avec de l'eau physiologique d'une part et du sérum frais de cobaye de l'autre. Mieux encore, en injectant tout simplement de la gélose en solution dans le torrent circulatoire de l'animal, celui-ci meurt en présentant les symptômes du choc anaphylactique.

Kruif et Eggerth (153) ont constaté que le principe toxique est presque exclusivement concentré dans la fraction euglobuline et que ce principe actif ne filtre pas même sur bougie.

Zunz et Mohilevitch (154, 155) ont produit l'anaphylatoxine avec le mélange sérum frais et pararabine.

Kopaczewsky et Mutermilch (156) ont obtenu les mêmes résultats avec la combinaison iodique; Keysser et Wassermann (157, 158) en mélangeant le sérum de cobaye frais (alexine) avec du kaolin ou sulfate de baryum.

Ces expériences montrent que toute une série de corps

d'origines les plus diverses donnent naissance à l'anaphylatoxine de Friedberger. Celle-ci se forme donc en dehors de toute réaction entre anticorps et antigène.

Les expériences de Doerr et Russ (159) et de Seitz (160) ont montré que l'alexine non plus n'était pas indispensable pour produire l'anaphylatoxine.

Nous assistons donc à l'apparition du même poison dans du sérum auparavant inoffensif à la suite de traitements divers. Ce phénomène a une certaine importance en biologie.

Mais avons-nous le droit de considérer ce poison comme étant la cause du vrai choc anaphylactique ?

Evidemment non, car si Friedberger l'a fabriqué avec la complexe antigène — anticorps, d'autres l'ont fabriqué avec la gélose, le kaolin, etc... C'est un poison qui ne doit pas son origine à une réaction d'immunité. Nous nous en assurerons davantage en étudiant l'anaphylatoxine au point de vue de l'antianaphylaxie qui sert de pierre de touche permettant de nous prononcer sur la nature anaphylactique d'un phénomène.

Bordet a constaté qu'un cobaye neuf injecté avec une dose infra-mortelle d'anaphylatoxine présente une certaine résistance si une dose mortelle du même poison lui est injectée quelques heures ou un jour après; l'auteur en conclut que c'est une sorte d'antianaphylaxie. Mais une et demie dose mortelle de l'anaphylatoxine tuera notre animal résistant à une simple dose mortelle. Quel que soit le procédé utilisé, jamais on n'arrive à préserver le cobaye contre une dose supérieure d'anaphylatoxine. (Besredka). Il n'y a donc pas d'antianaphylaxie dans le cas de Bordet.

L'animal antianaphylactisé, est et *reste* désensibilisé pour

n'importe quelle quantité d'antigène. C'est la condition fondamentale de l'antianaphylaxie.

Examinons les choses in-vitro:

On prend deux cobayes neufs: l'un est vacciné avec de l'anaphylatoxine *in statu nascendi*. Quelques heures plus tard, les deux animaux sont saignés. Le sérum du cobaye neuf, mélangé avec de la gélose, donne de l'anaphylatoxine. Le sérum de l'animal vacciné dans les mêmes conditions ne produit pas d'anaphylatoxine. Bordet suppose que cette non production dans le deuxième cas est due à la présence d'anti-anaphylatoxine.

Cette idée de Bordet, qui admet la formation d'une anti-anaphylatoxine, est juste probablement, mais ce qui nous semble impossible à admettre, c'est la conclusion que l'anti-anaphylaxie vraie serait due à la production d'une telle anti-anaphylatoxine.

Besredka a (en effet) établi les faits suivants: (161). Le sérum d'un cobaye sensibilisé et fortement antianaphylactisé mélangé avec de la gélose donne naissance à de l'anaphylatoxine aussi active que le sérum du cobaye neuf.

Il ne se forme pas d'antianaphylatoxine au cours de l'anti-anaphylaxie. On ne peut donc pas admettre avec Bordet que l'antianaphylaxie soit une vaccination contre l'anaphylatoxine.

Ce n'est pas tout: un cobaye sensibilisé, qui reçoit une dose non mortelle d'anaphylatoxine réagira exactement de la même façon qu'un témoin sensibilisé injecté avec l'antigène correspondant, et inversement; un cobaye antianaphylactisé meurt après une injection d'une dose mortelle d'anaphylatoxine.

En examinant, d'autre part, les symptômes observés pendant le choc anaphylactique, on est frappé des différences dans l'évolution et même dans la symptomatologie de ces deux chocs.

Notons aussi que l'anaphylatoxine est inactive introduite par la voie intra-cérébrale.

Il n'y a donc aucune relation biologique entre les deux phénomènes.

Nicolle et Ab (114) expliquent ainsi l'état anaphylactique: l'injection d'albumine à un animal neuf produit, 1°) une lysine, et 2°) une coaguline. Lors de la 2° injection, l'antigène introduit, qui se trouve en présence de la lysine, se décompose en libérant des produits toxiques. Ces produits de lyse, chez un animal immunisé, se trouvent en présence de la coaguline qui les neutralise. Chez l'organisme anaphylactisé, la coaguline étant absente, ils produisent leurs effets toxiques se traduisant par le choc anaphylactique.

L'état antianaphylactique correspondrait à la baisse du pouvoir lytique. De cette théorie, se rapproche la théorie de Vaughan et Wheeler, d'après laquelle l'antigène introduit produit un ferment comparable à la lysine de Nicolle, qui attaque l'albumine lors de la 2° injection et met en liberté un produit toxique pour l'organisme.

En effet, des extraits alcooliques d'organes de cobayes sensibilisés libéreraient au contact avec l'antigène correspondant le poison en cause. Banzhaf et Steinhardt (162) ont pu confirmer ces résultats.

Vanghan croit que les poisons produisant les phénomènes d'anaphylaxie dans la sensibilisation par les divers antigè-

nes sont physiologiquement identiques et probablement voisins au point de vue chimique.

La préparation de ces poisons de Vaughan étant en somme la même que celle de l'anaphylatoxine, l'interprétation de l'auteur seule étant différente, il nous paraît que les objections soulevées par l'hypothèse de Friedberger s'adressent aussi à celles de Vaughan.

Une autre variante de la théorie des produits toxiques est basée sur l'action des ferments protéolytiques normaux de l'organisme. D'après Bronfenbrenner (163), les ferments protéolytiques ne peuvent exercer leur activité que sous certaines conditions dont la principale est un certain équilibre des colloïdes du milieu. En modifiant *in-vitro* cet équilibre, on diminue le pouvoir antitryptique normal du sérum; les ferments sont donc à même d'agir et la protéolyse s'ensuivra. Pour Bronfenbrenner, l'interaction de l'antigène et de l'anticorps chez l'animal anaphylactisé, produit des changements colloïdaux qui suppriment l'action antitryptique du sérum et permettent ainsi aux ferments d'agir sur une albumine en la décomposant en produits toxiques.

b) *Floculation*. — Plus récemment, Dold a constaté que le sérum d'un animal sensibilisé mélangé avec l'antigène produit une floculation qui n'est autre chose qu'une précipitation spécifique mais à un degré très faible.

Ce phénomène de floculation a été invoqué pour expliquer les phénomènes d'anaphylaxie par différents savants. Le flocculat produit *in-vivo* par l'injection de l'antigène chez l'animal sensibilisé ou même *in-vitro*, préparé comme nous allons le voir, irrite les terminaisons nerveuses des endothéliums vasculaires. Cette irritation nerveuse serait la cause de tous

les troubles caractérisant le choc anaphylactique. Certains savants insistent particulièrement sur l'irritation des vaisseaux cérébraux par les floculats (Lumière).

Pour démontrer que la floculation est la cause du choc anaphylactique, on invoque les faits suivants : en mélangeant le sérum frais de cobaye avec la gélose ou d'autres substances que nous avons décrites comme produisant l'anaphylaxie, il se produit une floculation et le sérum devient toxique. En diminuant par différents précédés la floculation, le sérum devient de moins en moins toxique. Par filtration sur bougie, on produit une diminution parallèle du pouvoir floculant et de la toxicité.

Lumière (164), l'un des défenseurs de cette théorie, en conclut que c'est bien le floculat qui est lui-même toxique. Une étude du même savant sur le sulfate de baryte a donné les résultats suivants : cette substance insoluble peut être mise en suspension colloïdale en présence de citrate trisodique ; ce dernier ne fait autre chose que disperser les grains de sulfate de baryte et, par conséquent, les séparer les uns des autres. Dans cet état, le sulfate de baryte ne présente aucune tendance à la floculation, et l'animal qui reçoit une injection de cette substance dans la veine ne présente par les phénomènes de choc. Quelques jours plus tard, les grains de sulfate de baryte tendent à s'accoler d'une façon progressive et il se forme, au bout de 8 jours, des agglomérats de grains de sulfate de baryte. La floculation se produira à ce moment ; le milieu devient toxique. C'est donc bien le floculat qui agit.

Drouet (168) pense que cette irritation du système vasculaire n'est pas limitée aux vaisseaux du cerveau (Lumière), mais s'étend à tout le système vasculaire, en irritant ainsi les

terminaisons nerveuses du sympathique, ce qui explique les phénomènes du choc (Widal).

2° THÉORIE CELLULAIRE. — Notre maître Besredka écrivait en 1907 : « Ce qui domine l'anaphylaxie, ce n'est pas le poison ni l'antipoison, mais c'est d'une part, la rapidité avec laquelle s'effectue la rencontre du sensibiligène et de la sensibilisine et d'autre part, le lieu de cette rencontre qui est probablement le système nerveux ». Et très justement pour expliquer l'antianaphylaxie, Besredka continue : « Quand nous employons pour obtenir l'immunité antianaphylactique, le procédé des injections subintrantes, nous ne faisons autre chose que de provoquer une série de petits chocs anaphylactiques successifs; le grand choc se trouve ainsi annulé par suite du ralentissement et du fractionnement de la réaction ».

Ces idées constituent la base de la théorie cellulaire, la seule qui semble actuellement correspondre aux faits. Besredka pensait à cette époque que le rôle prépondérant était joué par les cellules du système nerveux. Rien ne permet d'exclure cette hypothèse même aujourd'hui. Quoiqu'il en soit, l'existence de l'anaphylaxie tissulaire est bien établie par les travaux de Schultz, Dale, Weil et Delaunay; mises en contact avec l'antigène correspondant, les cellules en général de l'organisme sensibilisé, réagissent et réagissent très fortement.

Ces expériences portent sur des organes dépourvus de sang et de sérum. La réaction qui se produit est due non à une floculation des humeurs, mais à l'action directe de l'antigène sur la cellule.

L'objection de Larson et Bell (201) d'après laquelle ces organes perfusés auparavant ne seraient pas complètement dé-

barrassés de sérum, nous semble difficile à soutenir. Supposons qu'un peu de lymphe contenant les anticorps spécifiques persiste dans les lymphatiques. Puisque à la perfusion, le liquide n'a pu arriver à chasser cette lymphe, on comprendrait difficilement que l'antigène ajouté au liquide de Ringer-Locke y parvienne et si rapidement. En effet, une ou deux secondes après le mélange de sérum au liquide de Ringer-Locke, le muscle se contracte; ce phénomène ne peut s'expliquer qu'en admettant que les cellules sont le siège de réactions se traduisant par le choc anaphylactique.

L'anaphylaxie passive apporte une autre preuve, aussi décisive. Si l'union de l'antigène à l'anticorps suffisait pour produire le choc, à la suite des perturbations physiques au sein du sérum (Bordet, Lumière, etc...) il suffirait de transfuser une certaine quantité d'anticorps à un chien neuf pour produire aussitôt, lors de l'injection d'épreuve, le choc anaphylactique. Or les choses ne se passent pas ainsi. De nombreuses expériences et particulièrement celles de Richard Weil, semblent établir qu'un certain temps doit s'écouler entre l'injection d'anticorps à l'animal et celle de l'antigène correspondant pour que le choc se produise.

Une période latente est indispensable pour produire la sensibilisation passive tissulaire *in-vitro* du muscle utérin.

On peut invoquer, dans cet ordre d'idées, les expériences dans lesquelles le sang d'un animal sensibilisé et saigné à blanc, est remplacé par le sang d'un animal neuf. La quantité d'anticorps contenue dans l'organisme de l'animal sensibilisé ainsi préparé se trouve diminuée à un tel point qu'on n'arrive plus avec le nouveau sang de cet animal à produire l'anaphylaxie passive chez un animal neuf. Pourtant une injection

d'antigène correspondant à l'animal ainsi traité provoquera le choc mortel comme chez les animaux sensibilisés (témoins).

Nous avons donc le choc anaphylactique *in-vivo*, sans intervention d'anticorps libre.

Nous rappellerons d'autre part l'expérience si démonstrative de Dale avec l'utérus, soit désensibilisé, soit neuf, qui, mis en contact avec l'anticorps anaphylactique devient, *après un certain temps, sensible in-vitro*.

Il ne semble pas qu'on puisse interpréter cette expérience autrement qu'en admettant que cet anticorps doit être déposé, fixé sur la cellule pour que l'organe puisse réagir sans intermédiaire, ni du cerveau, ni des humeurs, ni des nerfs.

Il paraît inutile de recourir à la notion des anticorps « cessiles » d'après la théorie d'Erlich. Que l'anticorps soit absorbé par la cellule ou qu'il soit introduit au sein même de celle-ci, qu'il agisse comme un corps nouveau ou en modifiant tout simplement la constitution physico-chimique de la cellule le fait important, c'est que la cellule préparée par l'anticorps se trouve prête à réagir quand l'antigène se présentera.

Quelle est donc la relation, si relation il y a, entre l'anaphylaxie et l'immunité?

Avant d'aborder cette question, il convient de récapituler les faits observés en anaphylaxie et les comparer aux phénomènes qui caractérisent l'immunité.

Examinons, tout d'abord, les caractères des anticorps « anaphylactiques » et comparons-les à ceux des anticorps « immuns ».

1°) On sait que pour produire une immunité solide correspondant à une grande teneur en anticorps, il faut que l'antigène soit incorporé à l'organisme en grande quantité, soit

en une seule fois (si le produit n'est pas toxique), soit à plusieurs reprises. Cette influence de la quantité d'antigène sur la production d'anticorps est rigoureuse aussi en anaphylaxie. Le sérum d'un cobaye injecté avec 0,01 cc de sérum de cheval contient, quelques jours plus tard, *une unité sensibilisante*. Celui d'un cobaye injecté avec 1 cc en une ou plusieurs fois, contient, quelques jours après la dernière injection, *plusieurs unités sensibilisantes*.

Au point de vue de l'immunité, on rencontre des organismes qui sont bons producteurs d'anticorps, tandis que d'autres n'en produisent pas, ou n'en produisent que peu. Le même phénomène s'observe en anaphylaxie. En effet, nous avons vu que, sous ce rapport il existe des différences non seulement de race et espèce, mais aussi d'individus.

2°) L'anticorps, en immunité, est spécifique pour l'antigène correspondant. La même spécificité s'observe en anaphylaxie.

En immunité comme en anaphylaxie, le mode de préparation joue un rôle, au point de vue de la spécificité des anticorps obtenus. Les anticorps s'adressent, par exemple, à tout un groupe microbien, et non seulement au microbe utilisé, si la préparation a été de longue durée et faite au moyen des doses élevées.

En anaphylaxie, d'après Arthus, il y a une spécificité moins rigoureuse chez le lapin. Cela tient, à notre avis, à ce que dans le procédé d'Arthus la préparation de l'animal est fortement poussée. Si l'on traite les lapins avec des doses modérés, la spécificité reste rigoureuse.

En immunité comme en anaphylaxie, la spécificité est donc la règle.

3°) En immunité, le transfert d'un anticorps à un organisme neuf s'accompagne de la transmission des propriétés qui le caractérisent; cette transmission s'effectue suivant certaines règles. La voie d'injection, par exemple, influe sur le temps nécessaire à la production de l'immunité passive. La quantité d'anticorps doit atteindre un certain taux pour que cette immunité se manifeste; elle est spécifique pour l'antigène correspondant. Transmise par un sérum hétérologue, l'immunité passive ne dure que peu de temps (20 jours environ).

Les mêmes règles s'observent en anaphylaxie.

L'anticorps « anaphylactique » peut transmettre l'état anaphylactique à l'organisme neuf, suivant la voie d'introduction le temps nécessaire à la production de cet état varie. La quantité d'anticorps « anaphylactique » doit atteindre un **taux au-dessous** duquel l'état anaphylactique ne se manifeste pas. Cet état anaphylactique, ainsi transmis à l'organisme neuf, est spécifique pour l'antigène correspondant; ici également, l'état ainsi transmis n'est pas durable et disparaît 10 à 15 jours plus tard.

Par contre, l'anaphylaxie active, comme l'immunité active, est un état durable qui peut, pour prendre l'exemple du cobaye, persister pendant toute la vie de cet animal.

4°) Nous aborderons maintenant la question de l'interaction de l'antigène et de l'anticorps en anaphylaxie. En immunité, nous constatons qu'un anticorps réagit avec l'antigène lorsqu'on les mélange *in vitro*.

Cette réaction prend le nom de « neutralisation » lorsque l'antigène est nuisible. L'union de l'anticorps-antigène peut ne pas donner lieu à des phénomènes constatables *in vitro* et

n'être décelée que par l'expérience sur l'animal. Rien ne nous prouve, par exemple, que la toxine tétanique, si meurtrière pour un animal neuf, mise en contact avec l'anticorps correspondant, soit neutralisée. Il faut que l'expérience soit faite *in vivo*.

En anaphylaxie sérique, l'antigène qui nous occupe (sérum) n'est pas nuisible ; d'autre part, son anticorps « anaphylactique » ne se caractérise que par une propriété : l'aptitude à transmettre l'anaphylaxie.

Nous ne pouvons donc constater l'interaction de ces deux substances qu'en étudiant la façon dont se comporte le mélange antigène-anticorps à ce dernier point de vue. Peut-il conférer l'anaphylaxie passive ?

Les animaux injectés avec ce mélange et éprouvés un, deux, trois, quatre, cinq jours plus tard avec l'antigène correspondant, ne présentent aucun phénomène anaphylactique.

Quelle autre raison peut-on admettre dans ce cas, sinon que l'anticorps ait été inactivé, « neutralisé » par l'antigène correspondant ?

In vivo, nous assistons au même phénomène. En anaphylaxie, comme en immunité, le sérum d'un animal sensibilisé avec 0,01 cc. et injecté avec *le quart*, par exemple, de la dose minima mortelle de l'antigène, aura une teneur en anticorps anaphylactique moindre que celle du sérum des témoins sensibilisés dans de mêmes conditions et non réinjectés.

Si l'on injecte à l'animal ainsi sensibilisé *la moitié* de la dose minima mortelle, la disparition de l'anticorps « anaphylactique » sera plus accentuée.

En élevant la dose d'antigène introduit, nous pouvons arri-

ver à la disparition complète de l'anticorps « anaphylactique. »

On a attribué à la présence de l'antigène l'impossibilité de produire le choc anaphylactique dans ces cas.

L'expérience suivante montre qu'il n'en est pas ainsi.

Un animal préparé avec des doses répétées de sérum, de façon que son sérum contienne une quantité élevée d'anticorps « anaphylactiques », est injecté, à un délai de temps convenable, avec la même quantité d'antigène qui suffisait, dans les expériences précédentes, pour neutraliser complètement l'anticorps en circulation.

La quantité d'antigène dans l'organisme est dans les deux cas la même. Mais la quantité d'anticorps anaphylactique libre étant plus élevée, l'antigène introduit ne suffit pas pour neutraliser l'anticorps.

Le sérum de cet animal injecté à un animal neuf, lui transmettra l'état anaphylactique.

Il en résulte que la non transmissibilité de l'état anaphylactique, dans le premier cas, n'est pas l'effet de la seule présence de l'antigène, mais d'une véritable neutralisation de l'anticorps par l'antigène correspondant, tout comme en immunité.

Nous voyons donc et sans aucune exception, jusqu'ici, que les lois qui régissent l'immunité s'appliquent aussi à l'anaphylaxie.

Les propriétés des anticorps en anaphylaxie et en immunité sont donc les mêmes.

5°) Comment alors expliquer les différences des résultats observés : l'anticorps qui tue l'animal dans le premier cas, le protège dans le second ?

L'examen attentif des faits montre que tout dépend du taux

d'anticorps contenu dans l'organisme, quantité qui, elle, dépend de la dose d'antigène introduit. (Le mode de préparation y joue également un rôle). Les expériences sont nombreuses et nous avons longuement insisté ailleurs sur le cas des animaux réfractaires, préparés par des injections répétées.

Une belle expérience d'Arthus nous donne des preuves encore plus significatives de ce fait. Au lieu de prendre comme critérium la mort de l'animal, il choisit un symptôme particulier : l'hypotension artérielle.

Des chiens sont injectés avec les mêmes doses de sérum de cheval, à plusieurs reprises, séparées par des intervalles réguliers.

Examinant la chute de la pression artérielle pendant l'injection d'épreuve, Arthus (79) a constaté les faits suivants :

Les chiens éprouvés après la troisième ou quatrième injection préparatrice, présentent une dépression considérable; éprouvés après la septième ou huitième injection, ils présentent une chute à peine marquée. Après la quatorzième et seizième injections, les chiens éprouvés ne présentent plus de chute de la pression artérielle. « Les animaux ont passé de l'anaphylaxie à l'immunité » dit avec raison Arthus.

Comment peut-on expliquer le phénomène que l'antigène, nuisible au cours des premières injections, devient *protecteur* et immunise l'organisme lors des dernières ?

S'agit-il de deux corps différents ou bien de deux actions différentes du même corps ? Ni l'un, ni l'autre.

L'antigène (sérum) introduit dans l'organisme n'y produit qu'une seule catégorie d'anticorps, dont le rôle est toujours de « *neutraliser* » l'antigène.

Nous rappellerons au lecteur la théorie, qui nous paraît

seule admissible, de l'anaphylaxie : pour que les troubles anaphylactiques se produisent, il faut que l'antigène arrive intact et rapidement en contact avec les cellules de l'organisme préparé.

Nous avons vu, d'autre part, mis en contact, l'anticorps anaphylactique et l'antigène se neutralisent. Les expériences de Rosenau, Anderson, Besredka, Arthus ont donné des résultats qui confirment ce fait ; l'antigène introduit pendant l'injection d'épreuve se trouve neutralisé par l'anticorps libre dans le courant circulatoire ; il n'arrive donc pas jusqu'aux cellules pour produire l'effet nuisible que nous appelons choc anaphylactique. Nous avons affaire à *l'immunité*, telle que nous la connaissons depuis le commencement des travaux dans ce domaine.

Les chiens d'Arthus ne présentent, après la quinzième injection, aucune trace de chute de la pression sanguine, car l'antigène introduit dans l'organisme de ces animaux se trouve en présence de l'anticorps libre ; avant d'arriver à la cellule, il est neutralisé de telle façon que la réaction ne se faisait plus au niveau des cellules sensibles que dans une mesure tout à fait réduite et qui n'a pas d'effets nuisibles.

Ces faits prouvent que ni la floculation, ni l'alexine, ni les ferments, tous facteurs qui subsistent dans ces expériences, ne constituent la véritable cause du choc anaphylactique.

Les anticorps jouent donc en anaphylaxie exactement le même rôle qu'en immunité.

La seule différence, s'il en est une, est que l'anticorps en anaphylaxie peut, lorsqu'il n'est pas abondant dans la circulation, dans certaines conditions (rapidité de l'injection, etc.),

être nuisible à l'organisme et produire les phénomènes anaphylactiques.

Ceci trouve son explication dans l'avidité spéciale qui existe entre l'anticorps et l'antigène.

En effet, dans les cas des troubles anaphylactiques, il s'agit d'une interaction péri ou intra-cellulaire d'anticorps et d'antigène; leur union produit dans ces conditions des lésions cellulaires qui se traduisent par le choc anaphylactique.

Il est donc indispensable, pour que l'anaphylaxie se produise, que l'anticorps « anaphylactique » ne soit pas en excès dans la circulation: il faudrait alors des quantités très élevées d'antigène pour que, malgré la neutralisation, une partie de celui-ci se trouve rapidement en contact avec l'anticorps cellulaire. Si, par un artifice quelconque, nous enlevons de la circulation de l'animal l'anticorps libre, qui le préservait tout à l'heure, et contribuait à son immunité, nous produirons chez cet animal l'état anaphylactique.

L'état anaphylactique coexiste donc de façon latente avec celui de l'immunité.

Dès que le taux de l'anticorps libre correspondant à l'état de l'immunité diminue, l'état anaphylactique apparaît..

Si les chiens d'Arthus avaient été éprouvés plus tard après un long repos, l'état anaphylactique aurait certainement réapparu, comme c'était le cas pour les cobayes de Rosenau, Anderson, Besredka.

On peut donc passer, comme nous l'avons dit dans le chapitre consacré à l'anaphylaxie passive, de *l'anaphylaxie à l'immunité*, et de *l'immunité à l'état anaphylactique*.

Il n'existe donc pas d'état *anaphylactique*, à proprement parler mais *différents stades de l'immunité*.

Il n'existe pas d'*anticorps* « *anaphylactiques* » mais des *anticorps de l'immunité*.

CONCLUSIONS

I

a) L'introduction, par voie parentérale, à un organisme neuf, d'une petite quantité de sérum sanguin, produit un changement dans l'état de l'organisme appelé « état anaphylactique ». Si quelques jours plus tard on injecte à cet organisme une certaine quantité de la même albumine, l'organisme réagit par un ensemble de troubles constituant le « choc anaphylactique ».

b) Il existe une quantité de sérum optima pour sensibiliser l'organisme, au-dessus et au-dessous de laquelle l'état anaphylactique ne se manifeste pas dans les conditions d'épreuve habituelle.

c) La dose minima mortelle de l'injection déchainante est plusieurs fois supérieure à la dose optima sensibilisante.

d) La chaleur n'atténue pas ou n'atténue que très peu le pouvoir sensibilisant du sérum ; le pouvoir toxique, par contre, est détruit complètement aux hautes températures, partiellement aux températures basses.

II

a) L'injection sensibilisante peut être pratiquée par n'importe quelle voie parentérale; l'injection d'épreuve doit être pratiquée par les voies qui permettent une diffusion rapide de l'antigène dans le torrent circulatoire.

b) L'injection déchainante est suivie de troubles cellulaires et humoraux qui constituent le « choc anaphylactique » mais séparément aucun de ces accidents ne peut-être incriminé comme la cause du choc anaphylactique.

III

Les espèces animales présentent une aptitude variable au point de vue de la production de l'état anaphylactique.

IV

L'anatomie pathologique ne met pas en évidence de lésion rigoureusement spécifique à laquelle on puisse attribuer les troubles du choc anaphylactique.

V

a) L'injection de sérum à un animal neuf est suivie de la production d'anticorps; cet anticorps est spécifique et peut transmettre l'état anaphylactique à un organisme neuf.

b) La quantité de cet anticorps dépend de la quantité de l'antigène injecté et du mode de préparation.

c) Au fur et à mesure de la préparation de l'animal la quantité de cet anticorps croît rapidement, puis décroît lorsque l'introduction d'antigène cesse.

d) L'organisme renfermant une quantité élevée d'anticorps réagit faiblement ou ne réagit pas du tout à la réinjection d'antigène, tandis que l'organisme pourvu d'une petite quantité d'anticorps réagit fortement.

Pour que le choc anaphylactique se produise, il faut donc que l'organisme ne renferme *que peu* d'anticorps.

e) Ces deux dernières constatations nous amènent à la notion que *l'état anaphylactique* présenté par l'organisme au début fait place à *l'état d'immunité* avec l'accroissement de la quantité d'anticorps sériques. A la cessation de la préparation l'anticorps diminue et à l'immunité fait de nouveau place *l'état anaphylactique*.

De *l'anaphylaxie* on peut donc passer à *l'immunité* et de *l'immunité* de nouveau à *l'anaphylaxie*.

VI

a) L'antianaphylaxie correspond à une désensibilisation de l'organisme par *neutralisation* de l'anticorps par l'antigène correspondant; sa durée varie suivant la quantité de l'antigène introduit.

b) La 1^{re} dose désensibilisante (méthode Besredka) doit *toujours* être de 4 à 5 fois inférieure à la dose minima mortelle, qu'elle dépend de la dose sensibilisante utilisée.

VII

Les cellules de l'organisme sensibilisé réagissent *in-vitro* au contact de l'antigène correspondant. Cette réaction est spécifique et elle est suivie d'une antianaphylaxie solide.

VIII

a) Les troubles qui constituent le choc anaphylactique sont dus à une réaction cellulaire de tous les organes de l'organisme.

b) Cette réaction se produit par l'union *intra* ou *péri* cellulaire de l'anticorps sérique avec l'antigène correspondant et non pas par l'union de ceux-ci dans les humeurs.

c) L'anticorps anaphylactique n'est autre qu'un anticorps d'immunité.

Mais si la rencontre anticorps-antigène se fait au niveau de la cellule, notamment d'une façon *subite*; cette union produit des troubles cellulaires qui aboutissent au choc anaphylactique.

L'état anaphylactique correspond donc à une manifestation particulière de l'immunité.

Vu : le Doyen,	Vu : le Président,
H. ROGER.	H. ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
P. APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

- 19 S. LIVIERATO, Centralbt. f. Bact. Paras, in. Inf. Original 55, 6, 1910.
- 20 TURRO et GONZALEZ. T. R. S. Bid. p. 372 et 69, 1910, Anaphylaxie par les globulines.
- 21 H. DALE et P. HARTLEY. Anaphylaxie to the separated proteins of horse serum. *Biochem, jour. T X* n° 3, p. 408, 1916.
- 22 L'identité de la substance toxique et anaphylactique des sérums étrangers. DOERR et RUSS. *Zeits. f. Immunitätsf. Longinal* p. 109, 1909.
- 23 FURTHER Stubies upon anaphylaxis. J ANDERSON et M. ROSENAU. *J. of Méd. Reseach*, 1908, 19, p. 37, 66.
- 24 VASCONCELLOS, Anaphylaxia, travaux de l'Inst de Manguinhos, Rio de Janeiro, 1907.
- 25 P. LEWIS. the induced susceptibility of the guinera Pig to the toxia action of the. Blood Serum of the Horse *J. of exp Méd. T X* f. 1, 1908.
- 26 De la toxicité des sérums thérapeutiques et des moyens de la doser T. BESREDKA T. R. S. Biol. p. 477, 1907 V. TXII
- 27 Toxicité des sérums* thérapeutiques. BESREDKA, 1907. Anal Inst. Past.
- 28 Comment peut-on combattre l'anaphylaxie BESREDKA *Anl. Inst. Past.*, 1907, p. 950. V. 21.
- 29 A. BESREDKA. Du mécanisme de l'anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. C. R. S. Biol. p. 294, 1907.
- 30 Du mécanisme de l'anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. BESREDKA. *An. Ins. Past.*, p. 496 t. 22, 1908.
- 31 E. ZUNZ. Des effets de l'injection intra-veineuse de diglycine de tétraglycine et de pentaglycine chez le lapin. C. R. S. Biol. 1917. T. 80, p. 562.

- 32 Further studies upon the phenomene anaphylaxis. ANDERSON et ROSENAU *J. of Méd. Res.*, 1909, v. 21, p. 1.
- 33 BARONI et JONESCO MIHAESTI. Sur la destruction par les Rayons M. Violets de la propriété « antisensibilisée du sérum de cheval » *C. R. S. Biol.*, 1910, p. 273. T. 69.
- 34 BARONI et JONESCO MIHAESTI. *C. R. S. Biol.*, 1910, p. 393, T. 68.
- 35 P. BRODIN et P. HUCHET. Une nouvelle substance anti-anaphylactique : formal déhyde sulfoxyate de sodium. *C. R. S. Biol. T. CLXXIII*, 1921, p. 865.
- 36 ARTHUS. La séro anaphylaxie du chien. *Archiv. Inst. de Physiol.*, 1910, p. 179 f.
- 37 BIEDL et KRAUSS *Wien. Klin Wochenschrif*, 1909, n° 11, p. 363.
- 38 VON SARNOWSKY. Uber anaphylaxie und antianaphylaxie bei weissen Mäusen *Zeitschr. f. Immunit. f. I origi. T. XVII*, p. 577.
- 39 F. ARLOING et L. LANGERON. *C. R. S. Biol.*, 1922, T. 87, p. 632. L'anaphylaxie dans la série animale, choc anaphylactique expérimentale chez le pigeon
- 40 F. ARLOING et L. LANGERON. *C. R. S. Biol.* 1922, T. 87, p. 634. L'anaphylaxie dans la série, animale Batraciens et poissons.
- 41 YAMANOUCI. *C. R. S. Biol.* 1910, T. 68, p. 1000. Expérience d'anaphylaxie che z l'homme et le singe.
- 42 H. ZINSSER. *Proc. of. the soc. f. exper bioland Méd. T. XVIII*, 1920, p. 57. Observation ou anaphylaxie in lower monkeys.
- 43 GAY et SOUTHARD. *J. of. Med Rescarche* 1907, XVI, p. 143.
- 44 ROSENAU et ANDERSON. A stomach lésion in guinea pigs caused by Diphteria toxine et *Bull n° 32 Hyg, Lab. et c. Washington*.
- 45 MARCHI et ALGHIEU 1885. Sulla degerazioni Discendenti consecutive a lasioni della corteaia cerebrale.
- 46 Rivista sperimentale di frenatria, V. XI. MARCHI.
- 47 LANGLEY on the histology of the mamalian gastric glands aud the relation of pepsine to the granulo of the chif cello *J. of. Physiol.*, III, 1882, p. 272.
- 48 VOLHARD Veber dax felt spaltende Ferment des Magens. *Verhandl.*

- d. kongresse f. innere Medic. XIX, p. 302.
- 49 RICHARD WEIL. *Jour. of., Med. Res* 1913-14, T. 29, p. 233. Studies in anaphylaxis Desensibization its thesrical and Pratical V. Désensibilisation sa signification teorique et pratique
- 50 the reaction of. smooth muscle of the guinea pig. sensitized with horse serum. W. H. SCHULTZ *J. of. Pharmac. aud. exp. ther.* p. 549, 1910.
- 51 Physiological studies in anaphylaxis. Reactions of. smooth muscle from. g. Pigs. rendered tolerant To large doses of. serum. W.H. SCHULTZ. *J. of. Pharmac. and. exp. ther.,* 1910, p. 221
- 52 Physiological studies in anaphylaxis A microscopic study of the anaphylactic sung of the g. pig. aud mouse. W. H. SCHULTZ aud. H. E. JORDAN. *J. of. Pharmacology and exp ther.,* 1911, p. 375.
- 53 GRIGAUT. Société de Chimie Biologique, juillet 1922.
- 54 L. Michaelis.
- 55 F. GAY et H. ADLER on the chemical separation, of. the sensitising fraction (anaphylatein) fronc horse serum. *J. of med. Research.* T. XVIII, 1908, p p. 433-450.
- 56 O KAMMAN. Anaphylaxie und Heilsera *Biochem Zeitcher. T. LIX,* 1914, p. 347.
- 57 L. BESREDKA Toxicité des serums therapeutiques. *A. Inst. Pasteur T. XXIII,* 1909.
- 58 MOSSO. *Arch. f. exp. Path. und Pharm. Vol. 25, p. 111*
- 59 F. BATTELLI et G. MIONI. Pouvoir vaso-constricteur des serums sanguins Hétérogènes. *C. R. S. Biol.,* 1903, p. 1548. T. 55.
- 60 CARRÉ et VALLÉE. *C. R. S. Biol.* 1902, p. 125.
- 61 CARRÉ et VALLÉE *C. R. S. Biol.* 1902, p. 125 LIV.
- 62 CARRÉ et VALLÉE *C. S. S. Biol. p. 20 T.55,* 1903. Sur les substances toxiques des serums noramux.
- 63 P. H. de KRUIF VIII. The primary toxicity of normal serum.
- 64 GASBARIN. *Intl. potere tossico del siero di sangue. Siéna,* 1909.
- 65 DEWITZKY. *C. R. S. B. 1911, p. 134, t. 70.* Contribution à l'étu-

de de l'anaphylaxie.

- 66 E. FRIEDBERGER et G. CASTELLI. Veber anaphylaxie Weiteres, kber die « antiserumanaphylaxie ». Zeitschr. f. Immunitats f. origin. T. VI, 1910, p. 179.
- 67 J. BANKOWSKI et Z SZYMANOWSKI. Anaphylaktische studien. zur toxischen wirkung des menschlichen Blulserums zeitschr. f. Imm. I origin. T. XVI, p. 330.
- 68 J. FORSSONAN et A HINTZE. Die heterologue toxitatz der antisera *Biochem, Zeitschr* T. XLIV 20 sept. 1912, p. 336-348.
- 69 R. KRAUSS et R. VOLK, Zur Frage der serums anaphylaxie, Zeitschr f. Immunitätsforsch, u. exp. ther. I origin. T. I, 11 mars 1909, p. 731.
- 70 E. ZUNZ et Mlle DIAKONOFF. Recherches sur l'anaphylaxie par la déglycine. *Biochemical Journ.* T. X. n° 1, p. 161.
- 71 E. B. FINK. The antigenic properties of proteoses. *Jour. of. Inf. dis* T. XXV 1919, p. 97.
- 72 SLEESWICK. Untersuchungen über Serum hypersenssibilität. *Zeitschr f. Immunitätsforsch. I. Origin.* T. II, 1909, p. 138.
- 73 M. ROSENAU et ANDERSON. (Labor. Lyg. Washington). Studies es-pon hypersuceptibility and immunity. U. S. Public Health and Marine Hosp. Bull., n° 36, 1907, p. 1.
- 74 CARNOT et SLAVU. Sur un procédé capable d'éviter les accidents d'anaphylaxie sérique. *C. R. Soc. Biol.* 1910, p. 995, T. 68.
- 75 BESREDKA Revue de l'anaphylaxie sérique opérimentale. *Bull. Inst. Past.* 1908 XX, p. 894.
- 76 De l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. A BESREDKA et E. STEINHARDT A. II P. 1907, p. 117, T. 21.
- 77 BESREDKA, T. R. S. Biol. 1911, T. 70, p. 203. De l'antianaphylaxie par la voie digestive.
- 78 V. A. JOUREVITCH et ROSENBERG. C. R. S. Biol. 1914, T. 76, p. 688 Sur la question de l'antianaphylaxie
- 79 M. ARTHUS. Immunisation anti-sérique du chien. C. R. S. B. 1914, T. 77, p. 404

- 80 BESREDKA C. R. S. Biol., 1910, p. 131, T. 69. Le procédé des vaccinations subintrales appliquées aux animaux passit. anaphylactisés, l'antianaphylaxie passive.
- 81 J. J. MANOUKHINE et P. P. POTIRAWSKY. Antianaphylaxie nach der Methode von Besredka bei lokalen anaphylaxie cheinuugen. Zeitschr. f. Imm. f. I Origin. T. XVI, p. 549.
- 82 J. MANOUKHINE et P. POTIRAWSKY C. R. S. Biol. 1912, T. 73, p. 219. L'antianaphylaxie (d'après Besredka) dans les phénomènes d'anaphylaxie locale.
- 83 A. BESREDKA et E. STEINHARDT A I P. 1907, p. 384, T. 71. Du mécanisme de l'antianaphylaxie.
- 84 GRINEFF. C. R. S. B. T. LXXII, p. 979
- 85 A. BESREDKA, p. 950, T. 21. 1907. Comment peut-on combattre l'anaphylaxie.
- 86 GAY et SOUTHARD. Journ. of. Med. Res, 1908 v. 19, p. 1. Further Studies in anaphylaxie II on Recurrent anaphylaxis aud Repeated intoxication in f. P. by Means of horse serum.
- 87 R. OTTO. Zur Frage der Serum. Veberemp findlichkeit Munch mediz Woch, n° 34, 1907.
- 88 R. KRAUSS et R. VOLK Weitere Beitrage Zur Frage der Serumana phylaxie, Zeitschr. f. Immun I origin. T. III, 1909, p. 299.
- 89 MARSÉ et TATANIA ROCHEWSKI C. R. S. Biol. 1910, T. 69, p. 529-20-21. Etudes sur l'anaphylaxie. 1° L'étape phylactique de l'anaphylaxie sérique.
- 90 A LUMIÈRE et H. COUTURIER. Sur la sensibilisation des animaux anaphylactisés au moyen de plusieurs antigènes C. R. Ac. de Sciences, T. CLXXIII, 1921, p. 800.
- 91 G. BESSON. H. OPITZ et O. PREÜSSE. Experimentelle untersucheinger über, antianaphylacxie I Veber, die Spezifitat der antianaphylaxie II. Prezipitenschwund und antianaphylaxie, Centralbl. f. Bakt. I origin. LCXXIV, 1914, p. 162 et 310.
- 92
- 93 BESREDKA. Lanaphylaxie passive. C. R. S. Biol. 1907, octobre.

- 94 FRIEDBERGER et V. L. BURCHARDT. Weitere, contersuchunger über
réweissanaphylaxie vr Métteilung fiebt eseine passive veber
- 95 WEILL HALLÉ et H. LEMAIRE. L'anaphylaxie passive du cobaye
pour le sérum de cheval. C. R. S. B. T. LXV 1908, p. 171.
- 96 R. WEIL.
- 97 The nature of anaphylaxis and the relations between anaphylaxis and
un munity. R. WEIL. *J. of Med. Res.* 1912-13, t. 27, p. 498.
- 98 OTTO. *Munch. Med. Wochenschr.* 1907, p. 1.665.
99. DOERR et RUSS. *Ztschrefts f. Imm unitasforchung* 1909 III, p. 131.
- 100 M. ARTHUS. C.R.S.B. 1919, t. 82, p. 412. Anaphylaxie passive du
lapin.
- 101 B. WEILL-HALLÉ et H. LEMAIRE. Quelques conditions de l'anaphy-
laxie sérique passive chez le lapin et le cobaye.
- 102 R. BIEDL et R. KRAUS. Veber passive anaphylaxie *Zeitschr. f.*
Immunitätsf I origin t. IV, 1909, p. 115.
- 103 FRIEDMANN. *Zeitsch. f. Immunit*, II, p. 591, 1909.
- 104 MANWARING. *Zeitsch. f. Immunit.* t. VIII, p. 1, 1910.
- 105 PEARCE et EISENBREY. *Journ. of Inf. Diseases.* VII p. 565, 1910.
- 016 H. DALE and P. LAIDLAW. Standardising of pituitary extracts *Journ.*
Pharm. and exp. therap. IV, p. 75, 1912.
- 107 The anaphylactic reaction of plain muscle in the guinea pig. H.-H.
DALE *J. of Pharmacology and exp. ther.*, p. 167. V. IV 1912-
1913.
- 108 Studies in anaphylaxis VI a Study of the cellular theory by the
graphie method R. WEIL 1914, t. 30, p. 87. *J. of exp. Med.*
- 109 Studies in anaphylaxis. R. WEIL. *J. of R.* 1914, t. 30, p. 299.
- 110 A. HAMM. Zur frage der anaphylaxie durch sensibilisierung von
der Vagina aus. *Zeitschr. f. Immunitätsf* originin t. XXIV, 1915,
p. 1.
- 111 H. SEWALL et C. POWELL. The conditions and characters of the
immunity product. in the guinea pig. by instillation, of horse,
serum into the nose. *J. of exp. med.* t. XXIV, 1916, p. 69.

- 112 De l'influence de la voie d'introduction de la substance anaphylactisante sur la production du phénomène anaphylactique. LESNÉ et DREYFUS. C. R. S. B. 1910, p. 107, t. 68.
- 113 Sur la réalité de l'anaphylaxie par les voies dijection. Rôle de l'acide chlorhydrique du suc gastrique et du suc pancréatique par E. Lesné et L. Dreyfus. C. R. S. B. 1911, p. 136, t. 70.
- 114 NICOLLE et ABPT Ann. Inst. Past. T. XXII, p. 143.
- 115 SMITH. J. of Hygi VII 1907.
- 116 MONGEROTH et LÉVY.
- 117 L. LAUNOY. Contribution à l'étude de l'action du sérum de cheval ou du sérum de bœuf sur le cœur isolé du cobaye. A. Inst. Past. 1911, p. 563.
- 118 L. LAUNOY. Des conditions nécessaires à la démonstration du choc anaphylactique sur le cœur isolé etc. C. R. S. Biol. 1912, t. 72, p. 875.
- 119 L. LAUNOY. Production et caractères du choc anaphylactique sur le cœur isolé du cobaye hypersensibilisé au sérum du cheval C. S. R. Biol. 1912, t. 72, p. 403.
- 120 A. S. LEYTON, H. LEYTON et SOWTON. Heart Perfusion Experiments ou anaphylaxis. Proc. of the Phys. Soc. 1916.
- 121 A.-S. LEYTON, H.-G. LEYTON et S.-C. M. SOWTON. On anaphylactic as shown in Perfusion Experiments on the excised Heart. Journ. of Physiol. t. L. 1916, p. 265.
- 122 C. HEYMANS. C. R. S. Biol. 1921, t. 85, p. 419. Sur l'anaphylaxie du cœur isolé du lapin.
- 123 De l'anaphylaxie par voie rachidienne. BESREDKA et LISSOFSKY. C. R. S. Biol. 1910, p. 1110, t. 68.
- 124 voir le n° 129.
- 125 H. PFEIFFER et S. MITA. Studien uber riweiss anaphylaxie zeitschr. f. Immfors. t. IV, 1910, p. 410.
- 126 S. MITA. Veber die verwert barkeit des anaphylactichenz temperatursturzes zur groesenbestimmung eines Veberem pfindlich Keitzschocks. Zeitschr. f. Immun. I orig. t. V, 1910, p. 297.

- 127 R. WEIL. Anaphylaxis in the dog. *Proced of the Soc. for exp. biol. a med.* t. XIV 1917, p. 117.
- 128 J.-C. SIMONDS. Anaphylactic shock in dogs. *J. of inf. dis.* t. XIX 1916, p. 746.
- 129 H. PFEIFFER. Veber das verschiedene Verhalten der Korpertemperatur nach injektion und nach Reinjektion von art fremdem Serum *Wien Klin. Woch.* t. XXII, 1909, p. 14.
- 130 Anaphylaxis O. P. P. PEPER et E. B. KRUMBHAAR. *J. of infect. Dis.* 1914, t. XIV, p. 476.
- 131 ROGER LEE, BETH VINCENT. *J. of M.R.* t. 32, 1915, p. 445. Une étude de l'effet de l'anaphylaxie et de l'extrait de sangsue sur la coagulation du sang.
- 132 H. BULGER. The coagulation of the blood and anaphylatic shock *Journal of inf. dis.* t. XXIII, 1908, p. 522.
- 133 CH. RICHET, P. BRODIN et F. SAINT-GIRONS. Des phénomènes hématiques dans l'anaphylaxie et l'antianaphylaxie. *C. R. Acad. Sciences*, t. CLXVIII (1919, p. 369).
- 134 MYRTELLE M. CANAVAN. The Bloodcell picture in horse serum anaphylaxis in the guinea pig note on kurloff's inclusion cells. *J. of Med. Research* 1912-13, t. 27, p. 189.
- 135
- 136 M. WEINBERG et P. SEGUIN. *C. R. S. B.*, 1914, t. 76, p. 585
Anaphylaxie et éosinophilie.
- 137 P. MAURIAC et M. MOREAU. Recherches expérimentales sur la fragilité leucocytaire dans le choc anaphylactique. *C. R. S. B.* 1920, t. 83.
- 138 Sur les Leucocytolytines et les antileucocytolytines dans l'anaphylaxie par J. MANOUKHINE. *C. R. S. Biol.* 1913, t. 74, p. 1149.
- 139 L'alexine joue-t-elle un rôle dans la constitution du poison anaphylactique. P.-F. ARMAND DELILLE. *C. R. S. B.* t. 72, 1912, p. 869.
- 140 O. THOMSEN. Die Bedeutung des Komplementes für den ana-

- phylactischen Shock Centralb. f. Bakter I, t. LXXXIII, p. 51, 1919.
- 141 FRIEDBERGER et O. CEDERBERG. Der Komplement schwund und seine Beziehungen anaphylaxie. Centralb. f. Bakt I, origin t. LXXII, 1913, p. 385.
- 142 A. BESSEMANS. Contribution à l'étude de l'anaphylaxie Zeitschr f. Immunitätsf I origin t. XVIII, p. 333.
- 143 P. MENDÉLECF C. R. S. Biol. T. 87, p. 394, 1922.
- 144 P. MENDÉLECF C. R. S. Biol. T. 87, p. 393, 1922.
- 145 P. MENDÉLECF C. R. S. Biol. T. 86, p. 504.
- 146 P. MENDÉLÉEF. Rapports entre l'anaphylaxie et les modifications physico-chimiques du sérum. Arch. Int. de Phy. 1923, p. 15, voir 21.
- 147
- 148 E. FRIEDBERGER. Weitere untersuchungen über eiweissanaphylaxie Zeitschr. f. Immunitätsf. I origin t. IV, 1910, p. 636.
- 149 De l'anaphylatoxine typhique BESREDKA et H. STROBEL C. R. S. B., 1911, p. 413-571.
- 150 BESREDKA et STRAÖBEL C. R. S. Biol. 1911, v. 71, p. 599. De la nature des anaphylatoxines.
- 511
- 152 J. BORDET. L'origine sérique de l'anaphylatoxine et l'antianaphylaxie Bull. Acad. royale. Med. Belgique 1919.
- 153 P. H. DE KRUIF et A. H. EGGERTH. Anaphylatoxine and anaphylaxis XI ultra-filtration, and fractionation of anaphylatoxin. J. of. inf. dis. t. XXIV, juin 1919, p. 505.
- 154 E. ZUNZ et C. MOHILEVITCH. Des effets de l'injection intraveineuse de sérum traité par la parabine chez les lapins neufs. C. R. S. Biol. 1916, t. 79, p. 601.
- 155 E. ZUNZ et C. MOHILEVITCH. The effects of serum treated with parabin. J. of. exp. med. t. XXV, 1917, p. 211.
- 156 Sur l'origine des anaphylatoxines p. KOPACZEWSKI et S. MUTER-MILCH. C. R. S. B. 1914, t. 76, p. 782.

- 157 KEYSSER et WASSERMANN. Folie Serologica, t. IIV, p. 243, p. 593.
- 158 KEYSSER et WASSERMANN. Zeitschr. f. Hygiène t. LXVIII, p. 535.
- 159 RUSS et DOERR. Centralbt f. Bakt I origin. t. XIII, p. 243.
- 160 SEITZ. Zeitschr. f. immunitätsf I origin t. XIV, p. 91.
- 161 Anaphylatoxine et anaphylaxie, BESREDKA, An. Inst. Past. mai 1920, t. XXXIV, n° 5, p. 334.
- 162 E. BANZHAF and E. STERNHARD, J. of. Med, R. t. 23, 1910, p. 5.
Vaughains split products and unbroken proteins a comparative Study of their effects.
- 163 J. BRONFENBRENNER. Studies on so colled protective ferments VIII on the mecanisme of, anaphylaxis, and antianaphylaxis. Proceed of, the foc f. exp. 1914 biol. a med. t. XIII, p. 19.
- 164 Le Problème de l'anaphylaxie. A. LUMIÈRE.
Editeur Doin 1924
- 165 J. BORDET. Le Mécanisme de l'anaphylaxie. C. R. S. B. 1913, t. 74, p. 225.
- 166 A. COCA. The site of reaction in, anaphylactic. Schock Zeits. f. Immunitätsf I origin t. XX, p. 622.
- 167 HERMAN DOLDE. Deutsche Médizinische Woch. Janvier 1920.
- 168 DROUET. Journ. Med. de Paris. Août 1921.
- 169 L. BESREDKA et Steinhardt. Anal. Inst. Past. t. XXI, p. 287.
- 170 A. TSCHARNOTZKY. L'anaphylaxie. Travail de l'Institut bactériologique de Moscou. 1909.
- 171 R.-H. JAFFÉ, E. PRIBRAM. Virchows Archiv. f. Path. und Physiol. Band 220, 1915, p. 213. Pathalogische anatomische und histologische Unteruchunger bei anaphylaktischen Hunden.
- 172 KUMAGAI. Ztschr. f. Immunf. XVII, 1913, p. 607.
- 173 W.-T. LONGCOPE. Journal of. exp. Médecine t. XXII, 1915, p. 793.
The relation ship if chronic protein intoxication in animals to anaphylaxis.
- 174 E.-T. BELL et T.-B. HARTZELL. Journ. of inf. dis. t. XXIV, 1919, p. 618. Effect of foreing protein on the kidney.

- 175 M. ARTHUS et M. BRETON. Lésions cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour le sérum. C. R. S. Biol. 1903 p.
- 176 Cr. NADEJDE. C. R. S. B. 1911, t. 70, p. 288. La diminution de l'alexine dans le sérum des cobayes anaphylactisés pour le sérum de cheval et des cobayes vaccinés contre ce sérum.
- 177 B. BUSSON et D. TAKASCHI. Centralbl. f. Bakter. I. Orig. t. LXV, p. p. 146.
- 178 S. METALNIKOV. L'anaphylaxie et l'immunité. An. Inst. Past. 1922, t. 36, p. 632.
- 179 RUSNYAK. Deutsche Med. Woch. 1912, p. 167.
- 180 PFEIFFER. Zeit f. Immun. t. XXX, 1920, p. 1.
- 181 KURT MEYER. Zeits. f. Immun. Origin. t. XIX, 1913.
- 182 JOBLING, PÉTERSIN, EGGSTEIN. Zeits. f. Immun. t. XXIV.
- 183 RUSNYAK. Zeits. f. Immunit. I. Orig. t. XXX, juillet 1920, p. 1.
- 184 L. LAUNOY et A. FALQUE. C. R. S. Biol. 1922, p. 102, t. 86.
Pouvoir antitryptique normal du sang et choc anaphylactique, 1915, p. 459.
- 185
- 186 H. PFEIFFER. Zur Kenntnis der Hämolysinvergiftung und ecerès weissanaphylaxie. Zeits. f. Immunitätsf. I. Orig. t. XXIII, 1915, p. 515.
- 187 E. ZUNZ et P. GYÖRGY. C. R. S. B. 1914, t. 77, p. 532. A propos
- 188 E. ZUNZ et P. GYÖRGY. A propos de la toxicité des protéoses et
- 188 E. ZUNZ et P. GYÖRGY. A propos de la toxicité des protéoses et de ll'anaphylaxie par ces composés. Zeits. f. Immunitätsf. t. XXIII, 1914, p. 296.
- 189 ZUNZ. Bull. de l'Acad. roy. de Med. de Belgique, 20 octobre 1912.
- 190 J. ABELOUS et BARDIER. C. R. Acad. de Science, juin 1912.
- 191 L. SOULA. C. R. Soc. Biol. 1913, t. 74, p. 244. Sur le mécanisme de l'anaphylaxie.
- 192 L. SOULA. Des rapports entre l'anaphylaxie, l'immunité et l'anto

- protéolyse des centres nerveux. C. R. Soc. Biol. 1913, t. 74, p. 692.
- 193 J. ABELOUS et L. SOULA. L'autolyse de centres nerveux dans la période de sensibilité anaphylactique démontrée par la réaction d'Abdserhardén. C. R. S. Biol. 1914, t. 76, p. 842.
- 194 J. AUER et D.-D. VAN SLYKE. A Contribution to the relation between proteid cleavage product and anaphylaxis. *Journ. of. exp. Med.* t. XVIII, p. 210.
- 195 C. ACHARD et L. BINET. Mesure du temps de coagulation du sang. C. R. S. Biolgoie, 10 nov. 1917, p. 845.
- 196 L. BINET. Modifications de la coagulabilité sanguine au cours de la sérothérapie. C. R. S. Biol., 7 mars 1921, t. LXXXIV, n° 16, p. 818.
- 197 E. WOLLMAN, V. LABERNADIE, M^e E. WOLLMAN et Mlle J. OSTROWSKI. La réaction au B. COLI appliquée à l'étude de la protéolyse sérique. *An. Inst. Past.* t. 38, p. 115, 1924.
- 198 E. WOLLMAN. C. R. S. Biol. t. 82, p. 1263, 1919.
- 199 E. WOLMAN et M^e E. WOLLMAN. Valeur comparée de la réaction de la dialyse et de la réaction au Bactérium coli pour la mise en évidence de la protéolyse. *Bull. de la Soc. de Ch. Biol.* t. V, n° 3, 1923, p. 253.
- 200 M. NICOLLE. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXI, 1207.
- 201 W. P. LARSON et E. T. BELL. The perfusion experiment. in the study of cellular anaphylaxis. *Journ. of. Inf. dis.* T. XXIV, 1919, p. 185.

DU MÊME AUTEUR

- 1 Des réactions leucocytaires consécutives à l'inoculation des bacilles tuberculeux. C. R. S. Biol., 1921, p. 1130.
- 2 Recherches expérimentales. In Thèse de P. PAPASSIS. La leucocytose dans la tuberculose expérimentale, Paris 1923.

- 3 Influence de l'avitaminose sur la lactation (avec M. E. WOLLMANN)
C. R. Ac. des Sciences, 19 juin 1922, p. 1922.
- 4 Différenciation de la Vitamine A et du facteur antirachitique (avec
M. E. LESNÉ), C. R. Ac. des Sciences, t. 177, p. 711. 1923.
- 5 Action sur la croissance de la vitamine B administrée par voie pa-
rentérale (avec M. E. WOLLMANN).
C. R. Soc. de Biol. 1923, t. 88, p. 163.
- 6 Du pouvoir antiscorbutique de différents laits servant à l'alimen-
tation des nourrissons (avec M. E. LESNÉ). Nourrisson. no-
vembre 1922, p. 1.
- 7 Sur le rôle des microorganismes dans la production des vitamines.
Recherches sur la production des vitamines de croissance par
le bacille bulgare et l'amylobucore B (avec M. E. WOLLMANN)
C. R. Soc. Biol. 1922, t. 86, p. 832.
- 8 Action de la vitamine de croissance A administrée par voie paren-
térale (avec M. E. WOLLMANN). C. R. Soc. Biol. 1923, t. 88,
p. 336.
- 9 Passage dans le lait des vitamines C. introduites par voie paren-
térale (avec MM. E. LESNÉ et CHRISTON).
C. R. Ac. des Sciences + 176 p. 1006, 1923.
- 10 Action de la lumière sur la croissance (avec M. L. WOLLMANN).
C. R. Ac. des Sciences 1923, 28mai, p. 1653.
- 11 De l'utilisation par l'organisme des vitamines C, introduites par
voie parentérale (avec M. E. LESNÉ). C. R. Ac. des Sciences
+ 176, p. 614, 1923.
- 12 Le pouvoir antiscorbutique du lait condensé sucré de vieille
préparation (avec M. LESNÉ). C. R. Soc. de Biol., t. 90, p. 393,
1924.
- 13 Du sérum anticholérique purifié. Ann. de l'Inst. Pasteur, t. 37,
p. 943.
- 14 Le sang au cours du scorbut expérimental aigu chez le cobaye
(avec MM. E. LESNÉ et CHRISTON). Nourrisson septembre
1923, p. 304.

- 15 Contribution à l'étude du Rachitisme expérimental chez le rat (avec MM. LESNÉ et CHRISTON). Bul. de Soc. de Path. comparée, juillet 1923.
- 16 Congrès organisé par l'Inst. Royal d'Hygiène de Londres. L'action d'adrénaline sur la fixation du Ca. Séance à Bordeaux le 5 juin 1924 (avec M. L. BINET).
- 17 Action des graisses du poumon sur la croissance (avec MM. H. ROGER et L. BINET). C. R. Soc. de Biol., t. 90. p. 1310, 1924.
- 18 Rapidité de diffusion dans l'organisme de l'antitoxine diphtérique introduite par voie parentérale (avec M. E. LESNÉ). Archives de Maladies des Enfants, Juillet-Août 1924.
- 19 De l'influence du lait de femme sur le rachitisme expérimental (avec M. E. LESNÉ). C. R. S. Biol. Juin 1924.
- 20 Traitement du rachitisme par l'huile de foie de morue (avec M. E. LESNÉ). Nourrisson juillet 1924.
- 21 Production d'un lait antirachitique de vache (avec M. E. LESNÉ). C. R. Ac. des Sciences, juin 1924.
- 22 L'action antirachitique des graisses du poumon. C. R. S. B. Juin 1924 (avec MM. H. ROGER et L. BINET).
- 23 L'Hypocalcémie chez les tuberculeux (avec MM. E. SERGENT et L. BINET). Revue de la Tuberculose. Séance du 14 juin 1924.

